Doenças parasitárias de caprinos e ovinos

epidemiologia e controle

2ª edição

Antonio Cézar Rocha Cavalcante
Luiz da Silva Vieira
Ana Carolina de Souza Chagas
Marcelo Beltrão Molento

Editores Técnicos

Embrapa

Embrapa Caprinos e Ovinos

Fazenda Três Lagoas, Estrada Sobral-Groaíras, Km 4

Caixa Postal 145

62010–970 Sobral, CE

Fone: (88) 3112–7400 | Fax: (88) 3112–7455

sac@cnpc.embrapa.br | www.cnpc.embrapa.br

Embrapa Informação Tecnológica

Parque Estação Biológica (PqEB),

Av. W3 Norte (final)

70770-901 Brasília, DF

Fone: (61) 3448-4236 | Fax: (61) 3448-2494

livraria@embrapa.br | www.embrapa.br/livraria

Unidade responsável pelo conteúdo

Embrapa Caprinos e Ovinos

Revisão técnica: Lilian Giotto Zaros

Tradução do Capítulo 22: Luiz Eduardo Laguna

Fotos da Capa: Ana Carolina de Souza Chagas, Andréa Caetano da Silva, Valdomiro Bellato, Jerônimo Lopes Ruas

Unidade responsável pela edição (e-book)

Embrapa Informação Tecnológica

Coordenação editorial: *Fernando do Amaral Pereira, Lucilene Maria de Andrade, Juliana Meireles Fortaleza*

Revisão de texto: *Josmária Madalena Lopes*

Normalização bibliográfica: *Celina Tomaz de Carvalho*

Capa: *Carlos Eduardo Felice Barbeiro*

Revisão do e-book: *Jane Baptistone de Araújo*

Tratamento editorial do e-book: *Alexandre Abrantes Cotta de Mello*

Conversão e editoração do e-book: WOC Tecnologia da Informação Ltda

1ª edição

1ª impressão (2009): 2.000 exemplares

2ª edição

E-book (2012)

Todos os direitos reservados

Para uso exclusivo de Embrapa Caprinos. A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Embrapa Informação Tecnológica

Doenças parasitárias de caprinos e ovinos: epidemiologia e controle / Antonio Cézar Rocha Cavalcante, Luiz da Silva Vieira, Ana Carolina de Souza Chagas, Marcelo Beltrão Molento, editores técnicos. – 2. ed. – Brasília, DF : Embrapa, 2012.

E-book, no formato ePub, convertido do livro impresso.

ISBN 978-85-7035-040-4

1. Caprino. 2. Ovino. 3. Doença animal. 4. Parasito de animal. 5. Epidemiologia. 6. Controle biológico. 7. Fitoterapia. I. Cavalcante, Antonio Cézar Rocha. II. Vieira, Luiz da Silva. III. Chagas, Ana Carolina de Souza. IV. Molento, Marcelo Beltrão. V. Embrapa Caprinos e Ovinos.

CDD 631.5233

© Embrapa 2012

Capítulo 22

Princípios farmacológicos da terapia anti-helmíntica

Carlos Edmundo Lanusse
Luís Ignácio Alvarez
Adrián Luiz Lifschitz

INTRODUÇÃO

O uso incorreto de fármacos na medicina veterinária e a inadequada avaliação dos efeitos indesejáveis sobre o animal tratado e sobre a saúde do consumidor e do meio ambiente são problemas ainda não resolvidos. A compreensão do comportamento farmacológico de um agente químico, quando em contato com um organismo vivo, como também a caracterização de certos fatores que podem afetá-lo são relevantes para: a) otimizar a resposta de substâncias utilizadas com fins terapêuticos ou profiláticos; b) evitar a aparição de efeitos colaterais indesejáveis; c) impedir o desenvolvimento de resistência (farmácos antibacterianos, antiparasitários, etc.); d) determinar adequados períodos de carência, antes que a carne ou leite de um animal tratado se destine ao consumo humano; e) prevenir um eventual impacto ambiental negativo como consequência da eliminação de resíduos químicos nas fezes.

As doenças parasitárias são as principais causas das perdas na produtividade pecuária em muitas regiões do mundo. Apesar dos avanços na busca de estratégias de controle não químico (controle biológico, vacinas, etc.), o tratamento antiparasitário ainda dependerá do uso de fármacos por muito tempo. Um valor relevante de perdas econômicas causadas pelo parasitismo na produção animal origina-se da inversão nas medidas de controle. O fracasso no controle antiparasitário, baseado exclusivamente na quimioterapia, tem importância econômica de enorme transcendência em países como o Brasil, onde as condições climáticas e de exploração favorecem uma alta incidência do parasitismo. A disponibilidade futura de novas moléculas antiparasitárias está comprometida pelo progressivo aumento do fenômeno de resistência parasitária e pelo crescente custo da pesquisa e desenvolvimento. Por causa do elevado custo e do baixo retorno da pesquisa/desenvolvimento de fármacos parasiticidas, são necessários novos enfoques no processo de descoberta de drogas, o que demandará mais pesquisa básica e custos mais elevados.

A falta de integração entre manejo animal e tratamento e o uso incorreto de drogas anti-helmínticas, em razão do desconhecimento de suas

propriedades fármacológicas, são elementos relevantes na falha do controle antiparasitário em animais de produção. A eficácia das drogas anti-helmínticas depende da disponibilidade sistêmica e do tempo de permanência da droga ativa no organismo do animal tratado. Para obter um efeito sistêmico, um fármaco anti-helmíntico, administrado por via oral ou parenteral, deve ser absorvido e distribuído nos diferentes tecidos, até atingir concentrações adequadas no local parasitado (Figura 1). O conhecimento farmacoparasitológico integrado é imprescindível para otimizar o uso de drogas antiparasitárias disponíveis. Este capítulo descreve as propriedades farmacológicas que são necessárias para aperfeiçoar o uso de fármacos no controle das helmintoses em ovinos e caprinos.

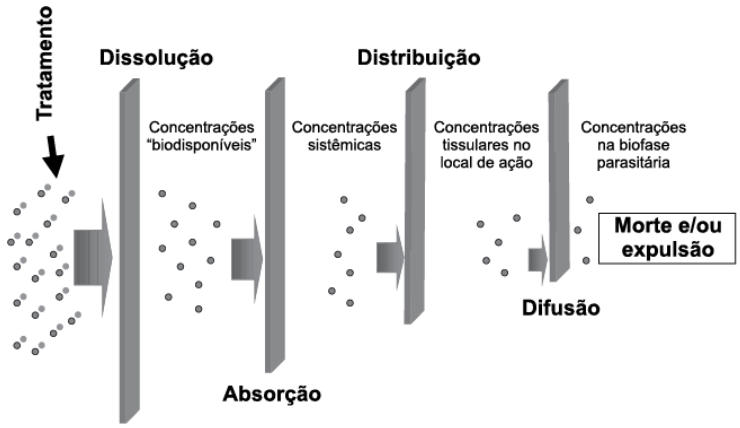

Figura 1. Representação esquemática das principais "barreiras" que uma droga deve ultrapassar, após a administração oral, até atingir o local de ação (biofase) no parasita-alvo, o que determina o efeito farmacológico final (morte e/ou expulsão do parasita).
Fonte: adaptado de Alvarez et al. (2007).

FÁRMACOS NEMATODICIDAS

Benzimidazóis e probenzimidazóis

Os anti-helmínticos benzimidazóis (BZD) fazem parte de um grupo central benzimidazole, a partir do qual foi sintetizada grande quantidade de moléculas. Classificam-se em quatro grupos: BZD tiazoles; BZD metilcarbamatos; pró-BZD e BZD halogenados (LANUSSE; PRICHARD, 1993a). Tiabendazole (TBZ), um BZD tiazol, foi o primeiro BZD aprovado como anti-helmíntico. A adição na posição 2- do núcleo BZD de um grupo metilcarbamato incrementou a lipossolubilidade e a potência anti-helmíntica dessas moléculas. Os principais BZD metilcarbamatos utilizados em ovinos incluem o albendazole (ABZ) e seu metabólito ativo, o ABZ-sulfóxido (ABZSO), também conhecido como ricobendazole; o fenbendazole (FBZ) e seu metabólito ativo, o FBZ-sulfóxido, conhecido como oxfendazole (OFZ); o oxibendazole (OBZ); e o mebendazole (MBZ). Os fármacos pró-BZD carecem de atividade farmacológica, sendo metabolizados no organismo para gerar moléculas ativas. O febantel (FBT) é oxidado principalmente no fígado e transforma-se em fenbendazole (FBZ) (MONTESSISSA et al., 1989). O netobimin (NTB) é reduzido pela microflora ruminal a ABZ, embora o NTB possa ser formulado como uma solução para administração parenteral. O uso desta via evita na maioria das vezes a sulforredução bacteriana ruminal (LANUSSE et al., 1990), o que resulta em uma reduzida biodisponibilidade dos metabólitos ativos. As estruturas químicas das principais moléculas deste grupo podem ser observadas na Figura 2. Entre os BZD halogenados, encontra-se o triclabendazole (TCBZ). Essa molécula é a única reconhecida com elevada eficácia sobre estágios imaturos e maturos de *Fasciola hepatica*, assunto abordado no item sobre fármacos trematodicidas.

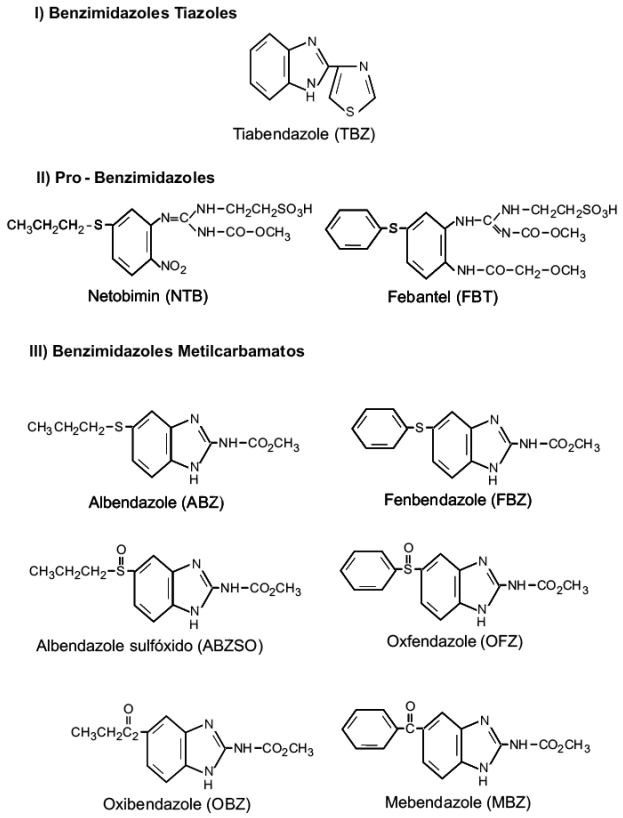

Figura 2. Classificação e estrutura química dos principais fármacos benzimidazoles nematodicidas. Fonte: adaptado de Lanusse y Princhard (1993b).

O mecanismo de ação dos anti-helmínticos BZD baseia-se na união desses com a tubulina dos helmintos, proteína solúvel que constitui a estrutura básica dos microtúbulos. Pesquisas têm demonstrado que os BZD se ligam de forma reversível, no lugar de união da colquicina, à subunidade ß da tubulina (LACEY, 1990). Os dímeros de tubulina unidos à molécula do fármaco BZD não podem se polimerizar para formar os microtúbulos; dessa forma, alteram o equilíbrio microtúbulos-tubulina. Existe um grande número de funções celulares que são dependentes da integridade dos microtúbulos. Entre elas, as mais importantes são: formação do uso mitótico durante o processo de divisão celular, conservação da forma e estrutura celular, motilidade, secreção celular, absorção de nutrientes e transporte intracelular.

A maior afinidade dos BZD com a tubulina explica a baixa toxicidade dos anti-helmínticos em mamíferos. O efeito ovicida demonstrado na maioria dos BZD, assim como os efeitos teratogênicos evidenciados logo

após o seu uso em fêmeas ovinas gestantes podem ser explicados por sua ação antimicrotubular.

A perda do equilíbrio microtúbulos-tubulina bloqueia a absorção e excreção de nutrientes, submetendo o parasita a um “jejum” químico. In vivo, a ação anti-helmíntica dos BZD não é imediata; requerem-se concentrações constantes para garantir a modificação de certas funções vitais que facilitem o desprendimento dos helmintos de seus sítios prediletos de localização. Por essa razão, a administração de uma única dose (3,8 mg/kg) de ABZ em ovinos reduz o número de *Haemonchus contortus* resistentes em 21,1%. Após a administração durante 5 dias consecutivos (1 mg/kg), esse percentual elevou-se para 89% (KWAN et al., 1988). Em consequência, o aumento na biodisponibilidade desses compostos, somado a uma maior persistência, resulta numa elevada eficácia anti-helmíntica.

O comportamento farmacocinético dos fármacos BZD em ruminantes está condicionado a características físico-químicas e a possibilidades farmacotécnicas para formulá-los. A baixa solubilidade aquosa dos BZD determina que eles sejam formulados como suspensão, isto é, as partículas do anti-helmíntico são suspensas (insolúveis) em um veículo aquoso. Esse tipo de formulação apresenta um fator limitante que é a administração só por via oral ou intrarruminal. A dissolução do princípio ativo deve preceder necessariamente a absorção. As moléculas que não dissolverem não apresentarão atividade farmacológica e serão eliminadas nas fezes. Depois de administrada, a droga é adsorvida em grande proporção no material particulado presente no conteúdo ruminal. Os BZD metilcarbamatos dissolvem-se melhor a baixos valores de pH, sendo o abomaso o local ideal para isso. Somado a isto, o rúmen libera o fármaco em forma gradual, facilitando o processo de dissolução. O jejum dos animais antes do tratamento retarda o trânsito gastrintestinal e favorece uma melhor dissolução da formulação, o que se traduz em aumentos significativos das concentrações plasmáticas dos princípios ativos (SANCHEZ et al., 1997a) (Figura 3). Se um BZD administrado por via oral estimula e fecha a goteira esofágica, o composto será depositado diretamente no abomaso, evitando sua passagem pelo rúmen. A chegada maciça do fármaco ao abomaso impede que as partículas da formulação se dissolvam uniformemente

(HENNESSY, 1993). Consequentemente, haverá menor absorção e menor disponibilidade sistêmica de droga ativa, comprometendo a eficácia do tratamento.

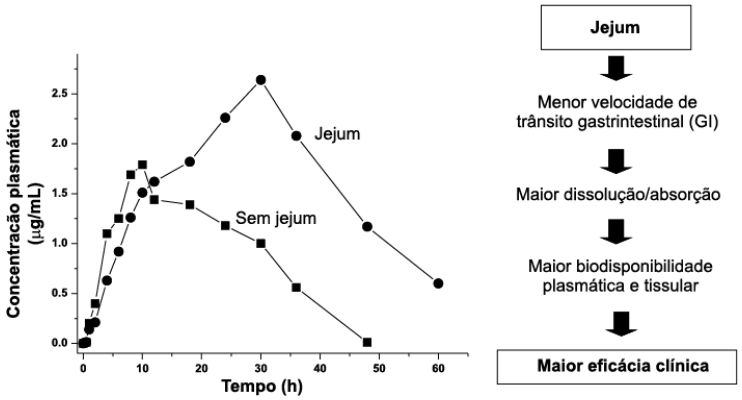

Figura 3. Concentrações plasmáticas de sulfóxido de albendazol (ABZSO), obtidas após a administração oral de albendazole (7,5 mg/kg) em ovinos sem jejum (alimentação *ad libitum*) ou jejum de 24 horas antes do tratamento (A). Impacto sobre a cinética de jejum e eficácia dos anti-helmínticos benzimi-dazóis (B).
Fonte: adaptado de Lifschitz et al. (1997).

A droga absorvida pode sofrer metabolismo intestinal, hepático (principal sítio do metabolismo) e/ou pulmonar. Dada a lipossolubilidade dos compostos BZD metilcarbamatos, um intenso processo de biotransformação é requerido para facilitar sua posterior eliminação. Por essa razão, são muito baixas ou nulas as concentrações da droga-mãe detectadas no plasma dos animais tratados, sendo os metabólitos sulfóxidos as principais moléculas detectadas em ovinos (Figura 4). Os principais sistemas enzimáticos responsáveis pelo metabolismo dos BZD estão localizados no retículo endoplásmico (fração microssomal), nos hepatócitos ou no enterócito. Esses são os sistemas enzimáticos flavin-monooxigenasa (FMO) e o citocromo P-450 (Cit. P-450). O sistema FMO é responsável pela oxidação de ABZ e FBZ no nível do átomo de enxofre (sulfoxidação), originando ABZSO e OFZ, respectivamente. Os sulfóxidos são os principais metabólitos plasmáticos recuperados em ovinos (Figura 5). Uma segunda oxidação a cargo do sistema Cit. P-450 produz o metabólito sulfona a partir do sulfóxido, e os metabólitos sulfóxidos possuem atividade farmacológica menor do que a droga-mãe. As sulfonas são metabólitos inativos.

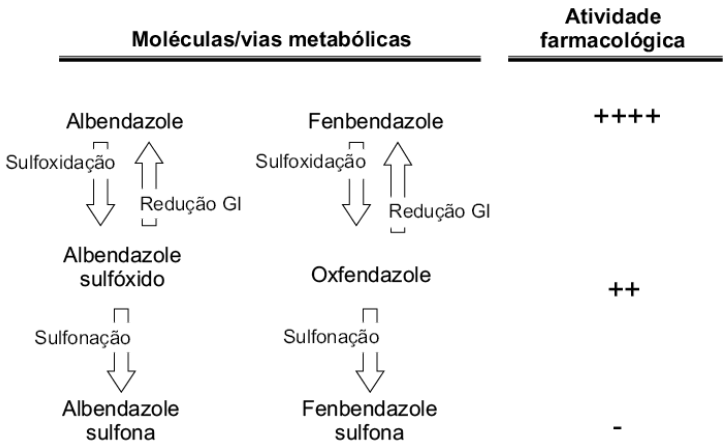

Figura 4. Principais vias metabólicas e atividade farmacológica de albendazole (ABZ) e fenbendazole (FBZ) em ovinos.
Fonte: adaptado de Lanusse y Princhard (1993b).

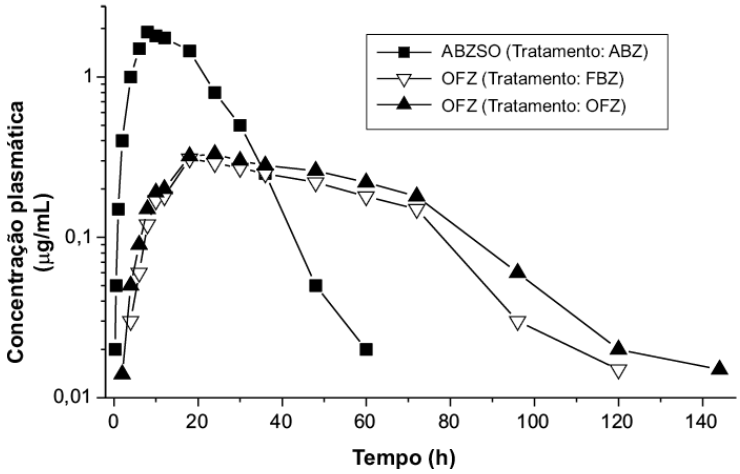

Figura 5. Comparativo das concentrações plasmáticas de metabólitos albendazol sulfóxido (ABZSO) e oxfendazole (OFZ), obtidas após a administração intrarruminal (5 mg/kg) de albendazol (ABZ), fenbendazole (FBZ) ou OFZ em ovinos.
Fonte: adaptado de Lanusse et al. (1995).

Os metabólitos sulfóxidos ABZSO e OFZ são eficientemente reduzidos às suas drogas-mães, ABZ e FBZ, respectivamente, por ação da flora microbiana ruminal e intestinal (LANUSSE et al.,1992b). Essa redução incrementa a disponibilidade da droga-mãe no intestino e favorece o efeito anti-helmíntico final, visto que ABZ e FBZ possuem maior lipossolubilidade, maior capacidade de atravessar a cutícula dos nematoides e concentrar-se em seu interior, e maior afinidade pela ß tubulina do parasita, comparado com seus respectivos metabólitos sulfóxidos. De fato,

grande parte da atividade anti-helmíntica observada após a administração de ABZSO ou OFZ pode ser atribuída a concentrações da droga-mãe, originadas a partir da redução microbiana dos metabólitos.

Por apresentar um átomo de carbono, ABZSO e OFZ mostram-se com duas conformações espaciais diferentes, denominadas enantiómeros. Depois da administração de ABZ em ovinos, 86% do ABZSO presente no plasma corresponde ao enantiómero (DELATOUR et al., 1990). O diferente padrão de concentração de cada enantiómero seria dado por um metabolismo enantioseletivo, mediado por Cit. P-450 (sulfonação). As características do metabolismo enantioseletivo (sulfoxidação) de ABZ e FBZ no fígado e da sulforredução e inversão quiral dos enantiómeros de ABZSO e OFZ, têm sido muito pesquisadas em ruminantes (VIRKEL et al., 2002, 2004), dada a importância que esses fenômenos têm para a atividade anti-helmíntica dessas moléculas.

Na circulação sanguínea, os metabólitos distribuem-se nos diferentes compartimentos teciduais. O gradiente de pH existente entre o plasma e o abomaso favorece a distribuição das moléculas nesse nível (LANUSSE; PRICHARD, 1993b). Uma parte importante do fármaco presente na circulação sistêmica pode alcançar o tubo digestivo com as secreções abomasais e intestinais. Em virtude da maior lipossolubilidade das moléculas-mães (ABZ e FBZ), elas concentram-se em tecidos de maior conteúdo lipídico, assegurando sua presença nas mucosas e nos parasitas-alvo, o que é fundamental do ponto de vista da eficácia clínica (Figura 6), onde observa-se a quantidade do ABZ recuperado no parasita apesar de não ter sido detectado no plasma. A recirculação do fármaco entre o plasma e o trato gastrintestinal é muito importante no efeito anti-helmíntico sobre parasitas localizados nas mucosas gastrintestinais. Por sua vez, a distribuição do fármaco em diferentes tecidos possibilita a sua disponibilidade em outros órgãos, como pulmão e condutos biliares, que são sítios de localização de parasitas, tais como *Dictyocaulus* spp. e *F. hepatica*, respectivamente.

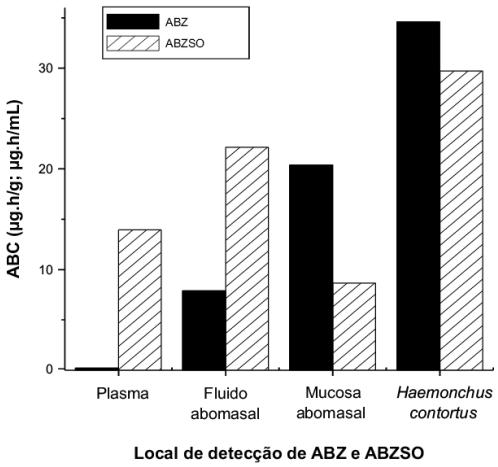

Figura 6. Comparação entre a disponibilidade (expressa em valores de concentração versus tempo (AB_{Co-12}) do albendazole (ABZ) e do sulfóxido de albendazole (ABZSO) no plasma, no fluido abomasal, na mucosa abomasal e no *Haemonchus contortus*, recuperados de ovinos tratados com ABZ (7,5 mg/kg, intrarruminal).
Fonte: Adaptado de Alvarez et al. (2000).

Os BZD metilcarbamatos podem ter, na posição 5 - do núcleo químico BZD, uma substituição aromática (FBZ e OFZ) ou alifática (ABZ e PBZ). As diferenças da substituição no grupo químico têm implicações no metabolismo e na eliminação. As moléculas com substituição aromática são metabolizadas com maior dificuldade, desse modo, após a administração de FBZ, detectam-se baixas concentrações da droga-mãe no plasma; e a eliminação efetua-se principalmente pela bílis. Já na administração de ABZ, este é rapidamente metabolizado, sendo eliminado 70% por via urinária (HENNESSY et al., 1989).

Na urina de ovinos tratados com ABZ, o principal metabólito recuperado é o ABZSO, e detectam-se pequenas quantidades (aproximadamente 1% da dose administrada) de ABZ. Só 30% da dose de ABZ administrada é eliminada nas fezes. O fármaco presente nelas provém daquele que não chegou a se dissolver e atravessou o trato gastrintestinal sem ser absorvido, sendo eliminado pela bílis por secreções abomasal e intestinal. Após a administração de ABZ em cabras, as concentrações plasmáticas dos metabólitos sulfóxido e sulfona caem mais rapidamente, quando comparados com os de ovinos (HENNESSY et al., 1993). Os processos farmacocinéticos definitivamente determinam as concentrações do fármaco no sítio de localização dos parasitas que se pretende eliminar.

Por esse motivo, existe uma estreita relação entre a farmacocinética e o efeito anti-helmíntico.

Os anti-helmínticos BZD são fármacos que possuem um amplo espectro de ação, com atividade variável sobre diferentes helmintos, conforme a composição do fármaco. Em ovinos, a dose de 5 mg/kg de ABZ apresenta eficácia superior a 98% para nematoides gastrintestinais e tênias. Também essa dose apresenta atividade contra parasitas pulmonares e larvas hipobióticas. Doses maiores de ABZ (7,5 mg/kg) são requeridas para o controle de *F. hepatica* adultas (> 12 semanas) e de *Thysanosoma actinoides*, cestódeo localizado no canal colédoco (CAMPBELL, 1990). Além de apresentar atividade sobre nematoides, trematódeos e cestódeos, o ABZ tem demonstrado ser eficaz contra *Giardia lamblia* (XIAO et al., 1996). Em humanos, o ABZ é o fármaco escolhido para o tratamento de neurocisticercose e hidatidose.

A baixa solubilidade aquosa dos compostos BZD limita sua formulação em suspensões, pastas, grânulos, tabletes, blocos ou pó, se for para ministrar por via oral/intrarruminal ou para mesclar com o alimento (MCKELLAR; SCOTT, 1990). As suspensões para administração oral são as mais utilizadas em ovinos e caprinos. Por sua vez, existem dispositivos intrarruminais de liberação controlada de fármacos BZD, os quais incluem ABZ ou OFZ como princípios ativos. Esses dispositivos estão desenhados para permanecer no rúmen/retículo e liberar (de forma contínua ou intermitente) quantidades efetivas do fármaco, assegurando proteção antiparasitária por um período de 90 a 120 dias, conforme o produto comercial. A praticidade de se proteger os animais de infecções parasitárias, durante um período prolongado, com uma única administração tem como desvantagem o custo dos sistemas e a grande pressão de seleção de cepas resistentes, que se faz sobre as populações parasitárias.

A resistência parasitária a fármacos anti-helmínticos representa um problema sério na maioria dos sistemas produtivos do mundo, especialmente naqueles intensivos ou semiextensivos. Com o objetivo de minimizar as probabilidades de um fracasso terapêutico após o tratamento anti-helmíntico, tem sido desenvolvidas diferentes formas farmacêuticas ou formulações que incluem um ou vários princípios ativos com diferente mecanismo de ação. Em infecções parasitárias mistas, com frequência são

encontradas diferentes cepas de parasitas resistentes a um único grupo químico. Por isso, espera-se que, após tratamento simultâneo com dois princípios ativos que atuam com diferentes mecanismos, se atinja um efetivo controle anti-helmíntico, uma vez que um parasita resistente ao fármaco A será eliminado pelo fármaco B e vice-versa. No mercado farmacêutico veterinário, especialmente na Austrália e Nova Zelândia, encontram-se disponíveis produtos comerciais de administração oral em ovinos que combinam fármacos de diferentes grupos químicos: ABZ + levamisole; FBZ + levamisole; OFZ + levamisole; OFZ + closantel; FBZ + levamisole + praziquantel; ABZ + ivermectina + levamisole; ABZ + abamectina + levamisole + closantel; naftalofós + ABZ + levamisol.

Não existem evidências de potencialização no efeito antiparasitário de fármacos com diferentes mecanismos de ação, de forma que os melhores resultados terapêuticos se relacionam ao efeito aditivo entre os diferentes princípios ativos que compõem o produto comercial. Novamente, o uso indiscriminado desse tipo de preparado, sem supervisão profissional, pode determinar uma grande pressão de seleção de cepas multirresistentes, agravando o quadro de resistência parasitária. O uso de combinações de fármacos deveria ficar restrito ao tratamento de animais que chegam a uma propriedade e podem ser potenciais portadores de cepas resistentes (uso no período da quarentena).

Os anti-helmínticos BZD são moléculas de elevado índice terapêutico. Entretanto, não escapam do princípio de que “nenhum composto é inócuo, sem que isto dependa das doses administradas”. Doses elevadas produzem sequelas, tais como alterações hematológicas, hemorragia intestinal, edema pulmonar, diminuição na secreção biliar, etc. De todos os efeitos adversos produzidos pelos anti-helmínticos BZD, o mais característico é o teratogênico. Os ovinos são a espécie mais sensível, sendo ABZ, OFZ e FBT as moléculas implicadas. A incidência de teratogênese é maior quando os animais são tratados na terceira semana de gestação, em especial no dia 17. Os efeitos teratogênicos mais comuns manifestam-se com malformações esqueléticas.

Imidazotiazóis e tetra-hidropirimidinas

Tetramisole, o primeiro imidazotiazol introduzido no mercado anti-helmíntico veterinário, é o resultado da mistura racêmica dos isômeros ópticos S(-)Tetramisole (*l*-tetramisole) e R(+)Tetramisole (*d*-tetramisole). O isômero *l*-tetramisole é conhecido pelo nome de levamisole. O levamisole substituiu rapidamente o tetramisole, visto que é um isômero que conserva a atividade anti-helmíntica e apresenta maior margem de segurança. O levamisole tem um amplo espectro nematodicida, incluindo nematoides gastrintestinais e pulmonares adultos e não apresenta atividade trematodicida e cestodicida. Exerce sua ação mediante um antagonismo colinérgico, a partir do qual se abrem canais iônicos que permitem a entrada de sódio no interior da célula (MARTIN, 1997). Como resultado, produz-se uma rápida contração muscular, com consequente desprendimento dos parasitas dos locais infectados. Os sais de fosfato ou cloridrato permitem formular o levamisole como uma solução estéril de administração sub-cutânea, intramuscular, oral ou intrarruminal. Em geral, a absorção do levamisole, após sua administração enteral ou parenteral, é rápida, atingindo máximas concentrações plasmáticas entre 30 minutos a 3 horas após a administração, dependendo da via utilizada (BOGAN et al., 1982). Porém, a biodisponibilidade parenteral é maior do que a alcançada após a administração enteral (42%–44%). Em ovinos, concentrações plasmáticas de aproximadamente 3 µg/mL são atingidas após a administração subcutânea de levamisole na dose de 8 mg/kg (BOGAN et al., 1982). A persistência do levamisole no plasma é de 6 a 8 horas e, em consequência, o efeito anti-helmíntico é de curta duração. Isso se deve principalmente à rápida distribuição do fármaco nos diferentes tecidos/fluidos orgânicos e pronta eliminação urinária do levamisole e seus metabólitos. Estima-se que 90% das doses administradas são excretadas nas primeiras 24 horas, e 30% de levamisole/metabólitos conjugados são eliminados na bílis. Apesar de a atividade nematodicida do levamisole ser ampla e de elevada eficácia, alguns parasitas, como *Trichuris* spp. e larvas tissulares inibidas, são menos susceptíveis ao fármaco. Adicionalmente, o levamisole parece ter efeito imunomodulador. A margem de segurança do levamisole é estreita. Os sinais de intoxicação associam-se a efeitos muscarínicos e nicotínicos, destacando-se salivação, defecação, dificuldade respiratória, mioses, ataxia, etc. Estima-se um período de carência de 7 dias, o qual depende da via de administração e do produto comercial em questão.

O pirantel e seu análogo morantel são os principais fármacos do grupo das tetra-hidropirimidinas utilizados em medicina veterinária. São formulados com sais de citrato, tartarato ou pamoato (embonato). O tipo de sal determina a solubilidade aquosa do composto, sendo os sais de citrato e tartarato os mais solúveis, e os de pamoato os de baixa solubilidade aquosa. As diferentes formulações disponíveis do pirantel ou morantel são de administração oral. De forma similar ao levamisole, esses fármacos são agonistas nicotínicos, pois induzem a contração muscular e paralisia espástica em nematoides susceptíveis (MARTIN, 1997). Embora ambos os fármacos sejam efetivos contra nematoides gastrintestinais adultos e estádios larvários presentes na luz intestinal, a eficácia anti-helmíntica do morantel em ovinos é maior do que a do pirantel. A falta de eficácia contra nematoides pulmonares deve-se basicamente ao problema de chegada do fármaco ao parasita, visto que a absorção gastrintestinal é muito baixa, dependendo do sal utilizado ou da fração do fármaco absorvida, que é metabolizada rapidamente a metabólitos inativos (LANUSSE; PRICHARD, 1993a).

Esses metabólitos são eliminados em ruminantes pela bílis (75%) e urina (25%). Independentemente do sal utilizado, a absorção do morantel em ruminantes é muito baixa e não se detectam concentrações da droga-mãe no plasma dos animais tratados (LANUSSE et al., 1992a). A dose recomendada de morantel em ovinos e caprinos é de 10 mg/kg, e de pirantel é de 25 mg/kg em ambas as espécies. A baixa biodisponibilidade do pirantel e morantel em ruminantes, após administração oral, determina sua baixa toxidez nessas espécies. Em casos extremos de superdose, a sintomatologia clínica está relacionada a manifestações nicotínicas similares às descritas para o levamisole – salivação, dificuldade respiratória, ataxia, etc. (COURTNEY; ROBERSON, 1995). Como apresentam o mesmo mecanismo de ação do levamisole, potencialmente podem atuar com efeito somatório, incrementando o risco de toxidez, razão pela qual não se recomenda o uso combinado.

Organofosforados

Os compostos organofosforados são utilizados como antiparasitários externos e/ou internos. Seu mecanismo de ação tem como base a inibição de

enzimas com atividade esterase, principalmente a acetilcolinesterase, a qual catalisa a degradação do neurotransmissor acetilcolina. A inibição dessa enzima determina que concentrações permanentes de acetilcolina permaneçam no espaço sináptico, bloqueando a transmissão nervosa nicotínica e produzindo paralisia espástica nos parasitas. Pelo fato de os organofosforados bloquearem a acetilcolinesterase dos mamíferos, são fármacos potencialmente tóxicos, por isso se deve tomar cuidados na dosificação e manipulação deles.

Existe um grande número de compostos utilizados na medicina veterinária. Os mais importantes para uso em ruminantes são o crufomate, haloxon, cumafós e naftalofos. Em ovinos e caprinos, são usados principalmente em formulações para administração oral no controle de *Haemonchus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Ostertagia* spp. e *Teladorsagia* spp.

A eficácia desses fármacos é menor em nematoides parasitas localizados no intestino grosso, tais como *Oesophagostomum* spp. e *Chabertia* spp. (COURNEY; ROBERSON, 1995). Pela elevada lipossolubilidade, os organofosforados podem ser absorvidos pela mucosa e por meio do epitélio intestinal. Após sua absorção, são rapidamente metabolizados e eliminados pela urina e bílis na forma de metabólitos inativos. Apesar de serem fármacos com baixa margem de segurança, que foram deixados de lado pelo aparecimento de compostos mais modernos e seguros, o surgimento de resistência de nematoides de ovinos e caprinos a outros grupos químicos tem mostrado a necessidade de se utilizar compostos organofosforados nessas espécies de pequenos ruminantes.

A toxidez produzida pelos organofosforados baseia-se numa típica sintomatologia do tipo parassimpático, similar à observada para o levamisole, que inclui aumento de secreções (salivais e intestinais), mioses, ataxia muscular, dificuldade respiratória, etc. O antídoto específico nesse caso é a atropina, que é um fármaco anticolinérgico.

FÁRMACOS TREMATODICIDAS

Triclabendazole e outros benzimidazóis

Só algumas moléculas do grupo dos anti-helmínticos BZD podem ser utilizadas no controle de trematódeos como *Fasciola hepatica* e *Fasciola gigantica*. Entre os de maior uso em ovinos e caprinos, destacam-se o netobimin (pró-BZD), albendazole (ABZ) e triclabendazole (TCBZ). Como foi mencionado, netobimin é a pré-droga do ABZ, um BZD metilcarbamato ativo ante estágios maturos de *F. hepatica* (>12 semanas), que, além de apresentar efeito cestodicida, é nematodicida. As doses fasciolicidas de ABZ e netobimin em ovinos são de 7,5 mg/kg e 20 mg/kg, respectivamente. As principais características farmacológicas desses fármacos foram descritas na seção correspondente a fármacos. TCBZ é um BZD halogenado que se diferencia do ABZ e apresenta atividade sobre estádios maturos e imaturos de *F. hepatica* (> 2 dias), porém não tem atividade contra nematoides e cestódeos. A atividade fasciolicida do ABZ baseia-se numa ação antimicrotubular, porém o mecanismo de ação do TCBZ ainda não foi muito bem esclarecido.

Após administração oral do TCBZ, seus metabólitos, TCBZ-sulfóxido (TCBZSO) e TCBZ-sulfona ($TCBZSO_2$), são detectados no plasma pelo período de aproximadamente 120 horas. As máximas concentrações plasmáticas em ovinos estão na faixa de 13,3 µg/mL (TCBZSO) e 13,2 µg/mL ($TCBZSO_2$) e são atingidas, respectivamente, 18 e 36 horas após o tratamento. As altas concentrações dos metabólitos do TCBZ no plasma, comparados com outros BZD, são similares, pela elevada afinidade de união a proteínas plasmáticas (>99%) desses compostos, em especial a albumina. Metabólitos hidroxilados, em sua forma livre ou conjugada com ácido glucurônico ou sulfatos, são detectados na bílis dos animais tratados. A atividade farmacológica de TCBZ depende principalmente da ação do metabólito sulfóxido e provavelmente do próprio TCBZ, já que em baixas concentrações pode ser recuperado na bílis e em espécies de *F. hepatica* recuperadas de animais tratados.

As doses recomendadas de TCBZ em ovinos e caprinos são de 10 mg/kg e 15 mg/kg, respectivamente. A caracterização das vias metabólicas pelas quais o TCBZ é oxidado – tanto no animal hospedeiro (VIRKEL et al., 2006) como no parasita-alvo (MOTTIER et al., 2004) e nos mecanismos envolvidos no influxo e efluxo do TCBZ e seus metabólitos na *F. hepatica* (ÁLVAREZ et al., 2007) – tem sido bastante pesquisada, por causa de sua ação no desenvolvimento de resistência. De fato, o aumento no metabolismo oxidativo e no efluxo, mediado por transportadores celulares que limitem o acumúlo de TCBZ e seus metabólitos na *Fasciola* spp., tem sido proposto como mecanismo de resistência ao fármaco, uma desvantagem crescente em muitas regiões do mundo. Adicionalmente, o TCBZ apresenta-se formulado em combinação com outros fármacos anti-helmínticos para uso oral em ovinos, em especial com as avermectinas (ivermectina e abamectina), no intuito de incrementar o espectro antiparasitário do preparado comercial.

Nitroxinil

Dentro do grupo dos nitrofenóis incluem-se fármacos tais como nitroxinil, disofenol e niclofolan, que apresentam atividade fasciolicida e reduzido espectro nematodicida, o qual se limita principalmente ao *Haemonchus* spp. Nitroxinil é o fármaco do grupo de maior uso em ovinos e caprinos, é efetivo em estádios maturos de *F. hepatica* (maiores que oito semanas). Adicionalmente, tem atividade contra nematoides hematófagos, como *H. contortus*, e pode ser uma ferramenta válida para o controle de cepas resistentes desse importante parasita. O *Oesophagostomum* spp. e *Bunostomum* spp. são eliminados efetivamente com nitroxinil.

O mecanismo de ação fasciolicida do nitroxinil não tem sido demonstrado com clareza. A semelhança estrutural com compostos como o 2,4-dinitrofenol sugere que, como este, o nitroxinil desativaria a forforilação oxidativa. Contudo, a rápida paralisia espástica que se observa na *F. hepatica* em contato com o fármaco e os danos derivados da atividade dele não parecem depender de bloqueios de vias energéticas no parasita (ROBERSON; COURTNEY, 1995). O nitroxinil pode ser administrado pela via oral, subcutânea ou intramuscular. A biodisponibilidade alcançada após administração oral é menor do que a observada após a administração

parenteral, o que se explica pela redução que o fármaco sofre no rúmen. Por esse motivo, prefere-se a administração parenteral, em especial a subcutânea, por ser de maior praticidade. Igual a outros fasciolicidas, o nitroxinil liga-se em elevada proporção (>98%) a proteínas plasmáticas, o que determina sua baixa taxa metabólica e lenta eliminação, uma vez que ambos os processos dependem das concentrações livres (não ligadas a proteínas) do fármaco. Isso explica a extrema persistência do fármaco no plasma, onde é possível detectar concentrações dele até 80 dias após a administração.

A hidrólise do grupo ciano é a principal via metabólica e de inativação do fármaco. Os metabólitos carecem de atividade farmacológica e são eliminados principalmente pela bílis. Ao contrário, a droga-mãe é eliminada em grande parte pela urina, e uma fração importante pode ser excretada no leite, razão pela qual não é recomendado seu uso em animais lactantes. Os animais tratados com nitroxinil não devem ser destinados ao consumo humano até 60 dias após a administração. Já que o medicamento mancha as fibras de cor amarela de forma acentuada, deve-se ter o cuidado de não derramá-lo sobre a lã dos animais.

Closantel e outras salicilanilidas

As salicilanilidas compreendem um grupo de fármacos entre os quais se encontram closantel, rafoxanida e oxiclosanida. Embora todos estejam aprovados para uso em ovinos, closantel é o fármaco do grupo mais utilizado nessa espécie. O closantel é muito efetivo em *Fasciola* spp. adultas, maiores de oito semanas, *Haemonchus* spp., *Oesophagostomun* spp., *Bunostomun* sp. e *Ostertagia* spp. É o único fármaco do grupo com atividade contra alguns parasitas externos, como *Oestrus ovis*, *Dermatobia hominis*, *Cochliomia hominivorax* (miíase), ácaros de sarna, carrapatos e piolhos (sugadores e mastigadores). O mecanismo de ação fasciolicida desses compostos tem como base o bloqueio da fosforilação oxidativa, com o qual se interfere na geração de energia por parte do parasita. Por sua vez, o closantel leva a uma importante diminuição do pH no tegumento e a uma contração muscular associada ao incremento das concentrações de cálcio no subtegumental (paralisia espástica). O efeito contra parasitas externos poderia basear-se na atividade anticolinesterásica, similar à descrita para os

organofosforados. O closantel é um ácido fraco halogenado de peso molecular e lipofilicidade elevados.

É formulado para administração oral ou parenteral (subcutânea ou intramuscular). As doses recomendadas de closantel em ovinos dependem da via de aplicação e do parasita-alvo. Se a administração for parenteral, doses de 5 mg/kg a 10 mg/kg são recomendadas para o controle de nematoides gastrintestinais, e de 10 mg/kg para *F. hepatica* e parasitas externos. Na administração oral, recomendam-se doses de 7,5 mg/kg e 15 mg/kg, respectivamente. A maior dose requerida para o controle de parasitas externos e *F. hepatica* explica-se pela menor chegada do fármaco a locais distantes da infecção parasitária, como a pele e os canais biliares. É preciso uma dose maior para o tratamento oral em virtude da menor biodisponibilidade sistêmica do fármaco administrado por essa via, como consequência de sua elevada ionização ao pH intestinal e sua elevada associação a material particulado da ingesta (SANCHEZ et al., 1997b).

A redução da ingesta de alimento ou o jejum prévio à administração oral aumentam a biodisponibilidade do fármaco. Em termos gerais, após a administração do closantel (oral ou parenteral) em ovinos, obtêm-se concentrações máximas da droga (47,0 µg/mL) após 24 horas de tratamento. A biodisponibilidade do closantel em cabras é menor do que a observada em ovinos, o que explica o efeito protetor do fármaco contra *H. contortus* de 10 dias em caprinos, e de 28 dias em ovinos. No plasma, a maior parte do closantel circula ligado a proteínas, o que limita sua distribuição (volume de distribuição = 0,15 L/kg) e prolonga sua vida média no plasma (taxa média de eliminação em ovinos = 14,5 dias).

O closantel apresenta baixo metabolismo hepático (10% das doses), semelhante aos metabólitos monoiodados inativos. Noventa por cento da dose administrada é eliminada pela bílis, como droga-mãe. Como outros fármacos anti-helmínticos, o closantel forma parte de formulações combinadas, com anti-helmínticos BZD, lactonas macrocíclicas ou imidazotiazóis. Ele apresenta estreita margem de segurança, assim deve-se prestar especial atenção no momento de dosificar os animais ou de estimar o seu peso. Os principais sinais clínicos de intoxicação são midríases, anorexia, ranger de dentes, dispneia, diarreia e exoftalmia. O período de

carência de 30 dias deve ser respeitado, antes de destinar os animais tratados ao consumo humano.

Rafoxanida é uma molécula halogenada com atividade similar à descrita para o closantel, sem atividade ectoparasiticida. Recomenda-se a administração oral ou intrarruminal em ovinos. Ela apresenta um mecanismo de ação e farmacocinética semelhante ao do closantel. Após administração oral da dose recomendada em ovinos (7,5 mg/kg), não se deve enviar os animais para o abate antes de 28 dias de administração.

A oxiclozanida tem eficácia anti-helmíntica similar à descrita para a rafoxanida, com a particularidade de ser ativa sobre *Moniezia* spp. Em termos gerais, o mecanismo de ação e as características farmacocinéticas (elevada união a proteínas e escassa distribuição) assemelham-se com os dos demais integrantes do grupo, com a ressalva de que a vida média plasmática desse fármaco (6,4 dias) é menor do que a descrita para o closantel e a rafoxanida. A menor vida média está relacionada ao metabolismo hepático que sofre o medicamento, e posterior eliminação biliar dos metabólitos conjugados. A dose oral recomendada em ovinos é de 15 mg/kg.

Clorsulon

É uma sulfonamida com atividade fasciolicida (> 8 semanas) que apresenta maior eficácia clínica em bovinos do que em ovinos e caprinos. Clorsulon tem apresentação oral para ovinos, em doses de 7,5 mg/kg. Formulações de aplicação subcutânea em combinação com ivermectina estão disponíveis para o uso em bovinos (2 mg/kg). A estrutura química do clorsulon é similar à de 1,3 difosfoglicerato, produto intermediário da glicólise. Por esse motivo, inibe de forma competitiva as enzimas fosfogliceroquinase e fosfogliceromutase.

A ruptura dos processos encarregados de geração de energia na *F. hepatica* origina alterações associadas ao dano no tegumento e necroses de células da gastroderme, que em última instância determinam a eliminação dos parasitas.

A biodisponibilidade oral do clorsulon é de 60% em ovinos e de 55% em caprinos (ROBERSON; COURTNEY, 1995). Essa limitada

disponibilidade sistêmica pode ser explicada pela adsorção do medicamento pelo material particulado presente na ingesta, fenômeno que acontece com outros fármacos fasciolicidas (closantel). As máximas concentrações plasmáticas são atingidas entre 14 e 15 horas após o tratamento. A maior eliminação do clorsulon ocorre pela urina. Como os caprinos eliminam com maior rapidez o medicamento, a eficácia trematodicida nessa espécie é reduzida. A diferença em relação às salicilanilidas é que o clorsulon apresenta maior índice terapêutico e, após a administração de doses de 100 mg/kg em ovinos, não se observa manifestações tóxicas. O período de carência do fármaco é de 3 e 8 dias após administração, em leite e carne, respectivamente.

Diamfenetide

Este fármaco faz parte do grupo dos fenoxialcanos, é a única molécula fasciolicida com atividade limitada nos estádios imaturos (menores que 9 semanas) de *F. hepatica*. Por isso, o fármaco é útil para o tratamento da fasciolose aguda em ovinos e para a redução da contaminação pelas posturas, ao inibir o desenvolvimento de formas adultas do parasita. Diamfenetide é uma pré-droga que requer a formação de metabólitos ativos no âmbito hepático mediada por um processo de desacetilação. Os metabólitos formados, monoamino-diamfenetide e diamino-diamfenetide, concentram-se no parênquima hepático e atuam sobre o tegumento das fasciolas imaturas, comportando-se como ionóforos de sódio.

A entrada constante de sódio no interior dos trematódeos determina uma alteração iônica, em que estão envolvidos mecanismos compensadores, que leva à paralisia flácida dos parasitas. Após administração oral, o fármaco é absorvido no âmbito intestinal alcançando o fígado por meio da circulação portal. Por esse motivo, elevadas concentrações de diamfenetide são detectadas no fígado e bílis até 3 dias após a administração, o que assegura um eficaz efeito anti-helmíntico. A dose recomendada de diamfenetide em ovinos e caprinos é de 100 mg/kg. Diamfenetide é considerado uma droga segura, e não se observam manifestações tóxicas com doses quatro vezes superiores às recomendadas.

FÁRMACOS CESTODICIDAS

Benzimidazóis

Os anti-helmínticos BZD, em especial os que são do grupo dos metilcarbamatos, são eficazes para o tratamento das teníases dos ovinos e caprinos. Os fármacos mais utilizados para tal fim incluem ABZ, ABZSO, FBZ, OFZ e MBZ. ABZ e FBZ são usados em ovinos na dose de 5 mg/kg, enquanto MBZ requer uma dose de 20 mg/kg. Essas doses atingem um efetivo controle de *Moniezia* spp. ABZ (7,5 mg/kg) e FBZ (10 mg/kg) são efetivos contra *Thysanosoma actinoides*. A farmacologia desses compostos foi descrita no tópico Fármacos nematodicidas.

Bunamidina

O hidroxinaftoato de bunamidina é um sal utilizado em ovinos e caprinos no controle de tênias. O efeito tenicida da bunamidina baseia-se nas alterações no âmbito do tegumento, que determinam uma reduzida taxa de passagem de glicose e a morte do parasita. A tênia desprendida do órgão onde se encontra é digerida na luz intestinal, razão pela qual não é possível recuperar os parasitas na matéria fecal após o tratamento anti-helmíntico. O fármaco é administrado por via oral na dose de 25 mg/kg a 50 mg/kg. Nessa dose, bunamidina é considerada um fármaco seguro. A administração de três vezes a dose recomendada pode provocar diarreia, que se manifesta especialmente em animais jovens.

Niclosamida

Niclosamida é uma salicilanilida de excelente atividade tenicida em ovinos e caprinos quando utilizada na dose oral de 100 mg/kg, é considerada a droga específica para o controle de cestódeos em ruminantes. Recomenda-se jejum dos animais por um período de 12 horas prévias ao tratamento. Como a absorção gastrintestinal nessas espécies é muito baixa, o fármaco é muito seguro do ponto de vista de toxicidade. Além disso, as pequenas quantidades do composto absorvidas no âmbito gastrintestinal são metabolizadas no fígado, originando metabólitos sem atividade farmacológica.

O efeito cestodicida da niclosamida está relacionado à inibição da absorção de glicose e ao descompasso da fosforilação oxidativa, pelo qual bloqueiam-se as vias energéticas do parasita. As tênias desprendidas são digeridas na luz intestinal, não sendo possível identificar proglótides ou escólex nas fezes.

Praziquantel

É um fármaco de amplo espectro e de excelente atividade cestodicida, utilizado em ovinos e caprinos na dose de 10 mg/kg a 15 mg/kg. Após sua administração oral, apresenta boa absorção gastrintestinal, atingindo sua máxima concentração plasmática 2 horas após a aplicação. É eliminado principalmente como metabólitos inativos, os quais se originam no âmbito hepático. O praziquantel apresenta um elevado volume de distribuição, por isso, em humanos é recomendado para o tratamento de formas imaturas de cestódeos localizados em tecidos de difícil acesso, como o cérebro. A elevada distribuição possibilita ao fármaco atravessar com facilidade o tegumento das tênias. Após a absorção, o parasita sofre uma contração e vacuolização do tegumento, expondo antígenos subtegumentários que são alvo do sistema imunológico. Ambos os processos, contração e vacuolização, estão relacionados à entrada rápida de cálcio. Depois da contração inicial, o parasita sofre paralisia flácida. O praziquantel tem elevado índice terapêutico.

FÁRMACOS ECTO E ENDOPARASITICIDAS: AVERMECTINAS E MILBEMICINAS

O uso de agentes químicos, associado a medidas de manejo animal, representa uma das principais medidas de controle antiparasitário em ovinos e caprinos. O tratamento antiparasitário deverá fazer com que a droga ativa atinja o parasita-alvo para interagir com seus receptores, acionando seu efeito farmacológico. A quantidade do medicamento e o tempo de exposição do parasita a esta dependem das características dos processos farmacocinéticos dos diferentes fármacos. Existe uma direta relação entre o comportamento farmacocinético e a eficácia/persistência da atividade antiparasitária. A ivermectina (IVM) foi a primeira avermectina introduzida como fármaco antiparasitiário em medicina veterinária, em 1981. Posteriormente, foram incorporados outros compostos desse mesmo grupo, como também da família da milbemicina (moxidectina). Os medicamentos de ambas as famílias possuem atividade sobre endo e ectoparasiticida, recebendo a denominação de fármacos endectocidas, que define a combinação de seus efeitos nematodicida, inseticida e acaricida. A elevada potência, a correta dosagem em microgramas por quilo, o amplo espectro e a persistência de sua atividade antiparasitária conquistaram notável sucesso, sendo hoje, os medicamentos mais vendidos na história da terapêutica em medicina veterinária.

Bases farmacoquímicas da atividade endectocida

Os fármacos endectocidas (lactonas macrocíclicas) pertencem a duas grandes famílias, conforme o actinomiceto, de cuja fermentação provêm avermectinas e milbemicinas. A complexa estrutura química desses fármacos corresponde a uma lactona macrocíclica de 16 membros, semelhante à dos antibióticos macrolidos, mas sem efeito antibacteriano, unida a um grupo benzofurano (C_2 a C_8) e a um anel espiroquetal (C_{17} a C_{25}). São moléculas grandes, com peso molecular entre 600 kD (milbemicinas) e 800 kD (avermectinas). As avermectinas (AVM) clássicas – abamectina (ABM), ivermectina (IVM), doramectina (DRM) e eprinomectina (EPM) – derivam da fermentação do actinomiceto

Streptomyces avermitilis. Na fermentação do fungo para produzir a AVM, foram identificados 8 componentes (4 pares homólogos): 4 componentes recuperados em maior proporção (A_{1a}; A_{2a}; B_{1a}; B_{2a}) e 4 produtos recuperados em menor proporção (A_{1b}; A_{2b}; B_{1b}; B_{2b}). Os produtos A contêm na posição 5 um grupo metoxi e os produtos B, um grupo hidroxilo. De todos os produtos de fermentação produzidos, o B1 apresenta a maior atividade anti-helmíntica.

ABM é o produto natural proveniente da fermentação (AVM B_{1a}) e IVM é um derivado semissintético da AVM B_{1a}, contendo 80% de 22,23-dihidroavermectina B_{1a} e menos de 20% de 22,23 dihidroavermectina B_{1b} (FISHER; MROZIK, 1989). ABM difere de IVM no nível do duplo enlace no anel saturado entre C22-C23. DRM (25-ciclohexilo-avermectina B_1) foi obtida por biossíntese mutacional, na qual o precursor (ácido ciclohexanocarboxílico) se incorporou a uma cepa mutante de *S. avermitilis*, obtendo uma AVM que difere de IVM quanto à estrutura química, em virtude da presença de um núcleo ciclohexilo na posição C_{25} (GOUDIE et al., 1993). Eprinomectina (EPM) é uma AVM desenvolvida para aplicação tópica, particularmente em gado bovino leiteiro. Ela difere quimicamente de IVM por um grupo acetilamino na posição 4” do grupo dissacarídeo (SHOOP et al., 1996). Moxidectina (MXD) (23-O-metiloxima-nemadectin), fármaco endectocida da família das milbemicinas (MBM), é produzido por uma combinação de fermentações de sínteses químicas. MXD é obtido por modificação química de nemadectin, composto natural obtido como produto de fermentação do actinomiceto *Streptomyces cyaneogriseus* (TAKIGUCHI et al., 1980). As lactonas macrocíclicas de ambas as famílias são fármacos de elevada lipossolubilidade, solúveis na maioria dos solventes orgânicos, com baixa solubilidade em água e sensíveis à luz ultravioleta. Essas drogas endectocidas apresentam propriedades físico-químicas gerais comuns, mas existem pequenas diferenças na estrutura química entre AVM e MBM ou ainda dentro das AVM, que determinam mudanças no comportamento farmacocinético, causando impacto sobre sua eficácia e persistência antiparasitária. A Figura 7 mostra a estrutura química das principais lactonas macrocíclicas disponíveis no mercado farmacêutico.

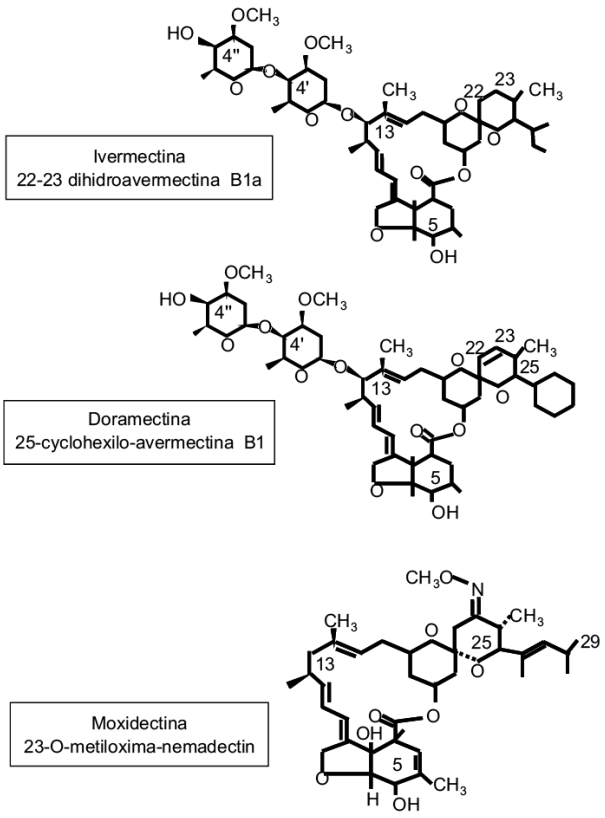

Figura 7. Estruturas químicas da ivermectina, doramectina e moxidectina.

Os endectocidas produzem paralisia em artrópodos e nematoides ao aumentar a permeabilidade da membrana celular para os íons cloro (Cl^-), com a resultante hiperpolarização e paralisia da musculatura da faringe e do corpo dos parasitas. Os efeitos paralizantes são mediados pelos canais de cloro ligados ao ácido gama-aminobutírico (Gaba) ou ao glutamato. Porém, para os efeitos mediados por Gaba, são necessárias concentrações mais elevadas do que aquelas para abrir os canais de cloro ligados ao glutamato. A elevada afinidade dessas drogas seria dada pela união das subunidades alfa dos canais de cloro (ARENA et al., 1995; CULLY et al., 1994). Dessa maneira, uma paralisia na musculatura faríngea e somática dos parasitas, originada pela abertura dos canais de cloro ligados ao glutamato, é indicada como o principal mecanismo de ação (MARTIN et al., 2002; GEARY 2005). No entanto, efeitos inibidores no trato reprodutivo das fêmeas

poderiam explicar a redução na postura de ovos, que é observada após ação desse fármaco em nematoides (FELLOWES et al., 2000).

A informação disponível no momento sugere que as MBM apresentam o mesmo mecanismo de ação das AVM, por existir diferenças farmacodinâmicas leves entre os grupos. MXD tem uma maior potência farmacológica, manifestada na sua ação sobre cepas resistentes a IVM. Essa maior potência seria em razão de maior afinidade de MXD pelas subunidades alfa do receptor de glutamato associado a canais de cloro. Por sua vez, MXD teria uma menor afinidade pelo transportador de membrana, conhecido como glicoproteína-P (Gp-P) (PRICHARD; ROULET 2005). O transportador atua como uma bomba de efluxo, e sua maior expressão em cepas de parasitas resistentes tem sido demonstrada. A menor afinidade de MXD pela Gp-P poderia explicar alguma vantagem em sua eficácia sobre nematoides resistentes a IVM em ovinos. A falta de atividade das AVM e MBM sobre trematódeos e cestódeos deve-se à ausência ou à menor transcendência da transmissão mediada por esses tipos de canais de cloro na coordenação neuromuscular desses parasitas, em comparação com nematoides ou artrópodos.

Propriedades farmacocinéticas

O comportamento fármacocinético destas moléculas difere do resto das drogas antiparasitárias, tendo em conta a prolongada permanência de concentrações detectáveis nos diferentes tecidos do animal tratado. Um elemento a ser considerado é o tipo de preparação farmacotécnica no qual são elaborados os fármacos endectocidas. Existe uma importante diferença de solubilidade aquosa entre IVM (0,006–0,009 mg/mL) e MXD (4 mg/mL), o que influencia na flexibilidade de formulações farmacêuticas. As formulações clássicas, utilizadas em ovinos e caprinos por via subcutânea, consistem numa preparação de base não aquosa. A preparação clássica de IVM tem como base o propilenglicol/glicerol formal 60:40. DRM vem formulada em uma preparação de base oleosa (azeite de sésamo/oleato de etilo 90:10). O tipo de formulação farmacêutica afeta a velocidade de absorção do composto que tenha MXD, IVM e DRM. O depósito de droga que fica no espaço subcutâneo após a administração de DRM retarda o processo de absorção, que acontece lentamente, e mostra, nos valores de

vida média de absorção, o tempo preciso para atingir o pico de concentração plasmática (LANUSSE et al., 1997; LIFSCHITZ et al., 1999a).

Uma vez que esses fármacos são absorvidos no espaço subcutâneo e chegam à circulação sistêmica, a lipoespecificidade de cada composto é determinante para a distribuição deles nos diferentes tecidos, inclusive nos locais onde se encontram os parasitas-alvo. IVM, DRM e MXD são fármacos muito lipossolúveis, estando correlacionado à extensa distribuição nos diferentes tecidos do organismo, sendo particularmente elevado no caso de MXD.

As drogas endectocidas atingem elevadas concentrações em tecidos de localização parasitária, como as mucosas abomasal e intestinal, pele e tecido pulmonar, sendo essas concentrações significativamente maiores às obtidas no plasma. Esse aspecto é relevante para sua eficácia e duração antiparasitária (LIFSCHITZ et al., 1999b, 2000). Por sua vez, existe uma importante correlação entre os perfis de concentração da droga atingidos na circulação sistêmica (plasma) e nos diferentes tecidos de localização parasitária. MXD é uma molécula mais lipossolúvel do que IVM e DRM, o que causa notório impacto em seu padrão de distribuição tecidual e na permanência no organismo do animal tratado. A alta afinidade dos endectocidas pelos lipídios facilita seu depósito no tecido adiposo, principalmente no fígado e gorduras, que atuam como reservatórios da droga, sendo importantes para a persistência da atividade antiparasitária do medicamento. A maior permanência de concentrações de MXD, com prolongado período de eliminação, deve-se à presença do fármaco no depósito de gordura. Isso explica os prolongados períodos médios de eliminação descritos para MXD no plasma e nos diferentes tecidos, em relação a IVM e DRM (LIFSCHITZ et al., 1999b, 2000).

Mais de 90% das doses de moléculas endectocidas administradas são excretadas, pela bílis e fezes, como droga-mãe, sem se modificar (CHIU et al., 1990a; AFZAL et al., 1994). Pelas características físico-químicas, esses compostos podem fazer o ciclo entero-hepático, o que contribui para sua prolongada permanência no organismo animal. Após administração intravenosa de DRM em ovinos, 33% das concentrações secretadas na bílis sofrem ciclo entero-hepático (HENNESSY et al. 2000). O metabolismo

oxidativo desses fármacos tem sido identificado em diferentes espécies animais, existindo pequenas diferenças nos tipos de metabólitos formados. Os principais produtos metabólicos identificados para IVM são o 24-hidroximetil-dihidroavermectina B_{1a} e 3-O-desmetil-dihidroavermectina B_{1a}. Porém, em bovinos e ovinos, o principal produto do metabolismo hepático de IVM é o metabólito hidroxilado; já, em suínos e caprinos, é o composto 3-O-desmetil-dihidroavermectina B_{1a}.(ALVINERIE et al., 1994; CHIU et al., 1987; 1990b;).

Elevadas concentrações da droga-mãe e de metabólitos polares são recuperadas na gordura. Outros metabólitos menos polares que IVM droga-mãe têm sido detectados em tecido adiposo de bovinos e ovinos, mas não em suínos tratados com o fármaco. Esses metabólitos representam 60% a 70% do resíduo total da droga encontrado após 28 dias de tratamento com IVM em bovinos. A origem desses produtos metabólicos seria a esterificação em gordura dos metabólitos polares hidroxilados provenientes do fígado, os quais são estocados em gordura como ésteres de ácidos graxos (CHIU et al., 1989). Diferentes metabólitos mono e di-hidroxilados têm sido recuperados em variados tecidos tratados com MXD, e os principais produtos metabólicos estão sendo encontrados no fígado e fezes, 14- e 29-mono-hidroximetil-MXD (AFZAL et al., 1994). Comparando a extensão do metabolismo de MXD nas diferentes espécies, foi verificado que os ovinos metabolizam aproximadamente 32% do total da droga-mãe incubada com microssomas hepáticos, os bovinos 20,6%, e os suínos apenas 0,8%. Uma menor taxa metabólica de DRM, baseada na presença do grupo ciclo-hexilo no nível do C_{25}, contribuiria para maior disponibilidade desse fármaco em plasma e tecidos de localização parasitária. Resultados obtidos in vitro confirmam esses dados, mostrando que, após a incubação de DRM com microssomas hepáticos bovinos, o percentual de droga-mãe representa 92,7% do total recuperado. As principais características farmacocinéticas das drogas endectocidas são resumidas na Figura 8.

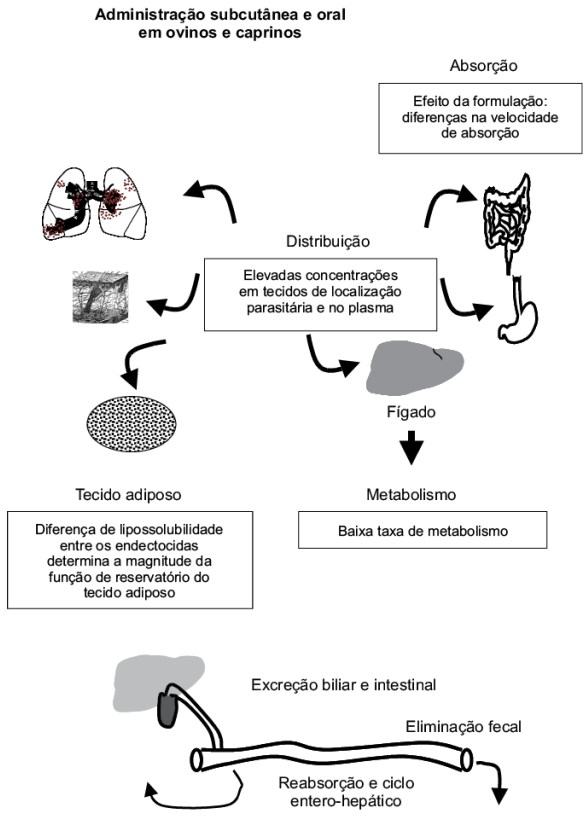

Figura 8. Representação dos processos farmacocinéticos para fármacos endectocidas em ovinos e caprinos.

As drogas endectocidas têm mostrado ser substratos do transportador proteico Gp-P (DUPUY et al., 2001; POULIOT et al. 1997). Em mamíferos, esse transportador participa dos mecanismos de secreção biliar e intestinal, e também limita a entrada das endectocidas no sistema nervoso central. A importância da secreção intestinal tem sido demonstrada como mecanismo de eliminação de IVM (LAFFONT et al., 2003). O uso de moduladores da Gp-P como verapamilo (MOLENTO et al., 2004), itraconazole (BALLENT et al., 2007) e loperamida (LIFSCHITZ et al., 2002) induz um significativo incremento na disponibilidade de IVM e MXD em ovinos e bovinos. A Figura 9 mostra a relação entre as lactonas macrocíclicas e o transportador celular Gp-P.

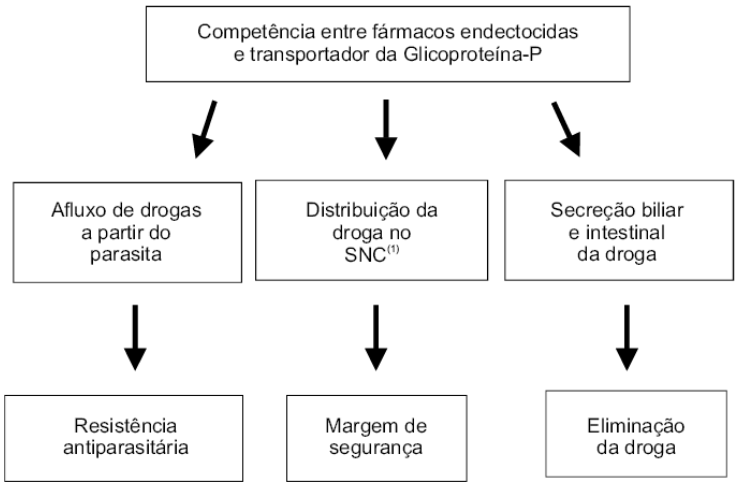

Figura 9. Impacto farmacológico do potencial entre os fármacos endectocidas e a Glicoproteína-P no parasita e no animal hospedeiro.
(1) Sistema Nervoso Central.

Outra importante via de excreção das moléculas endectocidas é a glândula mamária, quando administradas a animais em lactação. Cinco e meio por cento das doses de IVM é eliminada pela glândula mamária em bovinos leiteiros (TOUTAIN et al., 1990). IVM e DRM atingem concentrações similares ou maiores no leite, quando comparadas com as obtidas no plasma de ovinos e caprinos. O percentual de doses eliminadas no leite é influenciado pelo seu teor de gordura. Em ovinos leiteiros de alta produção, tratados com IVM e MXD, o elevado teor de gordura no leite (7,8%) determinou a presença de maiores concentrações de moléculas endectocidas no plasma. Considerando a elevada eliminação pela glândula mamária, as AVM e MBM clássicas não são indicadas para uso em animais produtores de leite, apesar de seu uso “extra-label” em muitos países. Eprinomectin (EPM) é uma 4’’-epi-amino-avermectina, formulada para aplicação *pour-on*, com padrão de distribuição plasma/leite diferente dos compostos clássicos. A relação entre a disponibilidade no leite e no plasma é igual a 1 ou maior do que 1 para IVM, MXD e DRM, em ovinos, caprinos e bovinos leiteiros (IMPERIALE et al. 2004). A relação entre leite e plasma para EPM em bovinos, ovinos e caprinos, após o tratamento *pour-on*, foi de 0,1 a 0,2 (ALVINERIE et al., 1999a; 1999b, IMPERIALE et al., 2004; SHOOP et al., 1996).

Considerando sua baixa eliminação láctea, com concentrações máximas no leite que não superam os 4 ng/mL em bovinos, sendo o limite máximo

de resíduos (LMR) no leite de 20 ng/g; EPM é recomendada para o tratamento de antiparasitário em bovinos leiteiros, sem período de carência para o leite de animais tratados. Ainda que o uso sem controle de EPM em bovinos tenha sido documentado, faz-se necessário obter mais informações para conhecer se seu padrão de absorção, após a administração tópica na dose de 0,5 mg/kg, é suficiente para uma adequada eficácia nos diferentes nematoides que afetam ovinos e caprinos.

Dada as dificuldades para o desenvolvimento de novas moléculas, a estratégia da indústria farmacêutica tem sido a incorporação de novas formulações de uma mesma droga ou de novos sistemas de liberação. Está bem documentado que o tipo de formulação farmacêutica influencia o processo de absorção das drogas endectocidas desde o local de aplicação parenteral. Após a administração de IVM em uma formulação de base oleosa, produz-se uma absorção retardada da droga, assim como uma lentidão na eliminação, quando comparado com o tratamento com a formulação clássica de propilenglicol/glicerol formol (60:40). Essas diferenças resultam em uma maior persistência de concentração de IVM nos sítios de localização parasitária, logo após a administração da formulação oleosa (LIFSCHITZ et al., 1999a).

A utilidade prática desses tipos de formulações de larga ação das endectocidas é a eliminação retardada da droga, que permite obter maiores concentrações no plasma e em tecidos parasitados durante a fase de eliminação pós-administração; o que pode impactar de forma diferente a atividade dos diversos tipos de parasitas internos e externos. Uma formulação injetável de longa ação de MXD para ovinos tem sido recentemente introduzida no mercado farmacêutico veterinário, com períodos prolongados de proteção contra endo e ectoparasitas. Dos ruminantes, os bovinos são os que apresentam a maior biodisponibilidade relativa quando comparados com ovinos e caprinos. Em cabras, após a administração oral de IVM e MXD, foi alcançada uma disponibilidade 6 a 13 vezes menor do que a obtida em bovinos após tratamento subcutâneo.

Diferentes vias de administração das drogas endectocidas têm sido experimentadas. Em ovinos, o tratamento com IVM por via oral resulta numa menor disponibilidade sistêmica da droga em comparação com a via subcutânea. A administração oral da MXD em ovinos resulta numa

absorção mais rápida e com menor tempo médio de permanência, ao contrário da administração subcutânea (IMPERIALE et al., 2004). A menor disponibilidade sistêmica de IVM obtida após sua administração oral reduz a sua eficácia sobre parasitas externos, por isso não se recomenda essa via de aplicação para tratamento de sarna. Por sua vez, logo após a administração subcutânea de IVM em ovinos, a persistência da ação antiparasitária sobre nematoides gastrintestinais foi mais prolongada, quando comparada à obtida após o tratamento por via oral (BORGSTEEDE, 1993). A menor disponibilidade de MXD e IVM após a administração oral, em comparação com a administração subcutânea, deve-se ao elevado percentual de união ao material particulado da ingesta que essas drogas possuem. Isso limita a absorção da droga disponível após sua administração pela via oral. A baixa proporção de droga livre no trato gastrintestinal depende da ação do efluxo por parte do transportador celular proteico Gp-P, que limita sua absorção. Dessa forma, após a administração intrarruminal de IVM em ovinos, a biodisponibilidade absoluta é de 22%. Um resumo dos fatores que afetam a disponibilidade dos fármacos endectocidas após administração oral em ovinos (LIFSCHITZ et al., 2005) é apresentado na Figura 10. A comparação dos níveis plasmáticos de IVM e MXD após a administração oral e subcutânea em ovinos é mostrada na Figura 11.

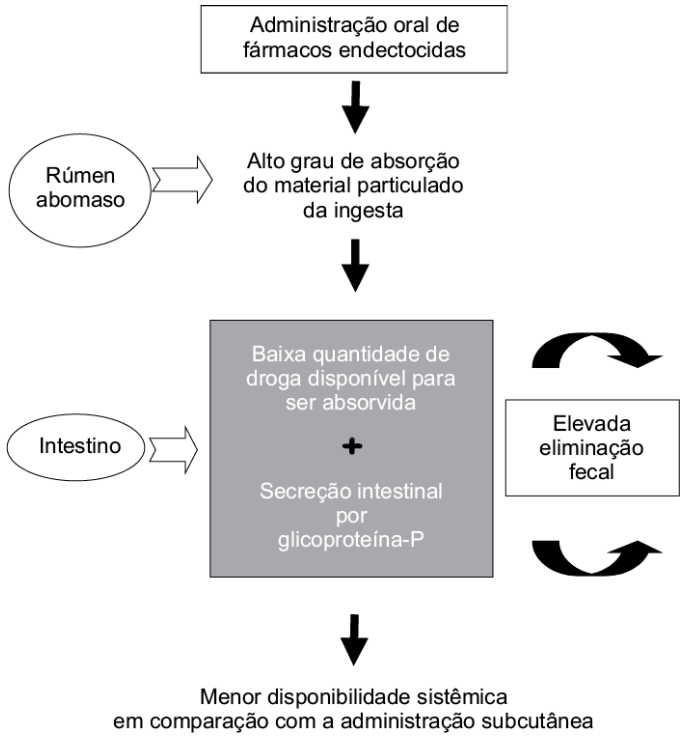

Figura 10. Representação esquemática dos fatores que afetam a disposição gastrintestinal dos fármacos endectocidas após a sua administração oral em ovinos e caprinos.
Fonte: adaptado de Lifschitz et al. (2005).

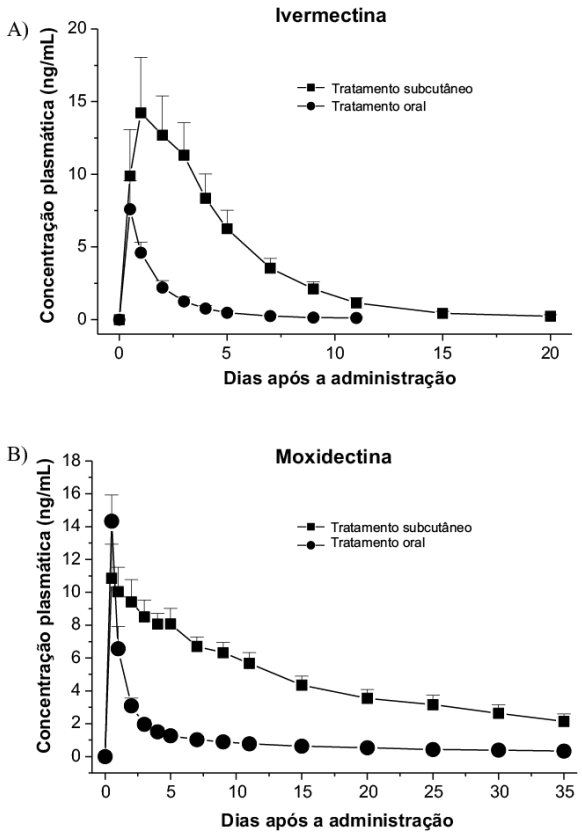

Figura 11. Concentrações plasmáticas obtidas após a administração oral e subcutânea, em ovinos, de ivermectina (A) e moxidectina (B) a uma taxa de 200 mg/kg.
Fonte: adaptado de Imperiale et al., 2004.

Os ruminantes apresentam notáveis diferenças anatomofisiológicas com os animais monogástricos, especialmente no que diz respeito a seu sistema digestivo. A complexidade e a funcionalidade do trato digestivo dos ruminantes podem afetar notoriamente o comportamento farmacocinético de diversas drogas utilizadas na medicina veterinária. Um fator relevante na modificação do processo de absorção de drogas administradas pela via oral é a motilidade do trato gastrintestinal e taxa de passagem da ingesta. A taxa de passagem é definida como o tempo durante o qual os componentes da ingesta estão expostos aos processos de mistura, digestão e absorção no trato gastrintestinal, sendo uns dos principais fatores que podem alterar o comportamento farmacocinético das drogas antiparasitárias.

Fatores, como manejo (frequência e tipo de alimentação), ambiente (temperatura ambiente) e o próprio animal (idade, estado corporal, etc.), influenciam na taxa de passagem no trato digestivo. Entre os fatores da alimentação, a quantidade de fibra na dieta (tipo de dieta), assim como a

quantidade ingerida (o nível de consumo alimentício), afeta a velocidade de passagem do bolo alimentício ao longo do trato gastrintestinal. Está demonstrado que pode haver um incremento na disponibilidade plasmática de IVM administrada por via oral em ovinos com baixo nível alimentar. O menor consumo de alimentos por animais com dieta restrita determinará uma menor taxa de passagem no trato gastrintestinal, retardando a eliminação de IVM na matéria fecal e favorecendo o processo do reciclado entero-hepático. Dessa forma, explica-se a maior disponibilidade plasmática de IVM obtida nos animais com restrição alimentar (ALI; HENNESSY, 1996). A composição corporal é outro fator a se levar em conta no uso dessas drogas tão lipossolúveis, particularmente com relação ao conteúdo do tecido adiposo. As diferenças na composição corporal interferem diretamente na velocidade de absorção, desde o local de aplicação subcutâneo, no processo de distribuição tecidual e fundamentalmente no depósito de gordura desses fármacos. Em estudos de avaliação de resíduos teciduais de MXD em ovinos, foram observadas maiores concentrações teciduais do fármaco (tecido adiposo e fígado) em animais de maior peso corporal, sacrificados aos 49 dias pós-tratamento, em relação aos animais de menor peso corporal sacrificados mais cedo. Como se vê, a composição corporal pode influir no comportamento farmacológico das drogas endectocidas, portanto, na persistência de sua ação antiparasitária.

Os endectocidas são drogas de amplo espectro terapêutico. A elevada potência de ação antiparasitária determina que esses fármacos sejam dosificados em microgramas por quilo de peso, sendo necessárias doses da ordem de miligramas por quilo de peso vivo para gerar alguma manifestação tóxica na maioria das espécies animais. Doses de 4 mg/kg em ovinos e bovinos produzem ataxia. Os sintomas da toxicidade aguda são similares nas diferentes espécies de mamíferos e são atribuídos à intoxicação do sistema nervoso central. Ataxia, tremores, midriasis e depressão seguida de morte são os sintomas clínicos mais comuns após a intoxicação aguda com IVM. A administração de IVM em doses duplas terapêuticas em bovinos, ovinos, equinos e suínos, durante a gestação, não induz efeitos embriotóxicos.

Essas drogas depositam-se no tecido adiposo, notadamente na gordura e fígado, e são eliminadas principalmente no leite. Estudos toxicológicos têm

determinado a ingesta diária admitida e o LMR permitido nos diferentes tecidos de animais destinados ao consumo humano. Com base nos dados dos perfis de resíduos teciduais, as autoridades sanitárias têm determinado os períodos de carência para os diferentes fármacos endectocidas disponíveis no mercado, isto é, o tempo que deve passar, após o tratamento, para que a carne e o leite dos animais que receberam esses compostos possam ser consumidos. Existem algumas variações na legislação dos países, que estabelecem que a carne de animais tratados não deve ir para o consumo humano antes de 28 a 35 dias, quando se administra IVM, MXD ou DRM nas formulações clássicas. Os fármacos endectocidas aprovados para uso em ovinos não foram aprovados para utilização em animais leiteiros.

Espectro antiparasitário

As AVM e MBM possuem um amplo espectro de ação sobre parasitas internos (nematoides) e externos (artrópodos) em todas as espécies de animais domésticos; porém, não têm atividade antiparasitária in vivo em cestódeos e trematódeos. As drogas endectocidas diferenciam-se dos fármacos benzimidazóis por não possuírem efeito ovicida. Em ovinos, as drogas endectocidas têm elevada eficácia antiparasitária sobre nematoides gastrintestinais e pulmonares. *Nematodirus battus* e *Cooperia curticei* são os gêneros com doses limitantes de 0,2 mg/kg para formulações injetáveis ou orais. Os endectocidas são altamente efetivos contra estágios imaturos e adultos de diferentes nematoides gastrintestinais, tais como *Ostertagia* spp., *Haemonchus* spp., *Cooperia* spp., *Nematodirus* spp., *Trichostrongylus* spp., *Strongyloides* spp., *Bunostomum* spp., *Trichuris* spp., *Oesophagostomum* spp. e *Chabertia ovina*. Também possuem elevada eficácia sobre nematoides pulmonares (*Dictyocaulus* spp.). Por isso, o tratamento subcutâneo com drogas endectocidas é eficaz em ectoparasitas do tipo *Psoroptes ovis*, *Sarcoptes scabiei* e piolhos sugadores. Esses fármacos possuem menor eficácia em piolhos mastigadores e não são indicados para o controle destes. O tratamento contra larvas de *Oestrus ovis* pode ser realizado de forma efetiva com algumas das drogas endectocidas, aplicadas em suas formulações injetáveis ou orais. À semelhança dos piolhos mastigadores, a efetividade dessas drogas sobre *Melophagus ovinus* é

menor. Os endectocidas são ativos contra a maioria dos nematoides que afetam caprinos. A baixa disponibilidade sistêmica desses fármacos em cabras (SCOTT et al., 1990; ALVINERIE et al. 1999b) tem motivado sua utilização em doses mais elevadas (0,3 mg/kg a 0,4 mg/kg), para as vias oral e subcutânea.

O objetivo do tratamento antiparasitário é que a droga ativa atinja o parasita-alvo em concentrações adequadas e durante o tempo necessário para gerar seu efeito farmacológico (interação farmacodinâmica), alterando a funcionalidade do parasita. Os diferentes gêneros ou estágios parasitários têm diversas localizações no organismo do animal parasitado e, após o tratamento com um fármaco anti-helmíntico, estarão expostos a concentrações de droga/metabólitos que atingem seus respectivos tecidos/sítios de localização. O tempo de exposição do parasita à droga está determinado pela difusão dela, desde a circulação sistêmica até os diferentes tecidos, ou seja, pelo padrão de distribuição tecidual do fármaco nos sítios onde se localizam os parasitas-alvo. As lactonas endectocidas são drogas de amplo espectro antiparasitário que atuam sobre endo e ectoparasitas. Pela prolongada permanência que esses compostos apresentam no organismo animal, surge com eles o conceito de “tempo de persistência antiparasitária”.

Do ponto de vista farmacológico, a eficácia e a persistência antiparasitária dependem do comportamento farmacocinético dessas drogas e particularmente de sua distribuição tecidual. Cabe esclarecer que a persistência de ação antiparasitária em ovinos acontece após a administração de qualquer droga endectocida por via injetável, e não por via oral. Os fármacos endectocidas possuem características cinéticas muito diferentes das de qualquer outro tipo de droga antiparasitária, o que sustenta essa atividade persistente por duas a cinco semanas após o tratamento em nematoides e artrópodos, segundo a formulação da droga ministrada.

FARMACOLOGIA DA RESISTÊNCIA ANTI-HELMÍNTICA: ALTERNATIVAS FUTURAS

A intensificação dos sistemas de produção animal tem dado lugar a uma dependência quase exclusiva da quimioterapia. O desenvolvimento de resistência de diferentes gêneros parasitários à ação de diferentes grupos de substâncias químicas tem sido apontado em diversos sistemas de produção. A resistência a fármacos define-se como um estado de não susceptibilidade ou susceptibilidade diminuída ao efeito de uma concentração de um fármaco, que, em condições normais, causa inibição do crescimento ou morte celular. As modificações genéticas (mutação, transferência ou amplificação genética) que conferem resistência traduzem-se em diferentes modificações bioquímicas e moleculares, as quais são a base farmacológica da diminuição do efeito de um fármaco na célula ou no organismo resistente. Essas alterações moleculares manifestam-se por: a) mudanças celulares estruturais ou funcionais que modificam a captação de uma droga no sítio de ação, ou incrementam seu metabolismo/inativação ou efluxo celular, afetando a capacidade da droga de acumular-se intracelularmente; b) alteração dos sistemas enzimáticos necessários para que aconteça o efeito farmacológico da droga; c) alteração na estrutura de receptores celulares que afetam a união do fármaco no sítio de ação, fazendo seu efeito farmacológico dar-se pela diminuição no número de receptores ou pela afinidade da molécula com eles; d) variações nos diferentes processos celulares que compensam o efeito induzido pelo fármaco ou resistem a ele.

O desenvolvimento de resistência de diferentes gêneros parasitários à ação de diversos grupos de substâncias químicas é uma séria ameaça aos sistemas de controle. O mecanismo de ação de um fármaco anti-helmíntico determina o efeito sobre o parasita-alvo e o risco de desenvolver resistência. O aparecimento de resistência parasitária tem motivado pesquisas farmacodinâmicas que têm contribuído para a compreensão dos mecanismos de ação dos fármacos anti-helmínticos mais utilizados: benzimidazóis (BZD), imidatiazóis, levamisole (LVM), e avermectinas (AVM) e milbemicinas (MBM). Os BZD atuam ligando-se à tubulina e modificando o padrão de polimerização para a formação dos microtúbulos,

o que leva à alteração de diversas funções celulares. A resistência ocorre quando mutações nos genes que codificam a produção de β tubulina causam a perda do receptor de alta afinidade. LVM atua como agonista colinérgico sobre as membranas das células musculares dos nematoides. Os mutantes resistentes ao LVM são deficientes em receptores para acetilcolina. As MBM atuam como agonistas de elevada afinidade sobre um receptor de glutamato associado a canais de cloro (localizados majoritariamente na bomba faríngea e células musculares somáticas), causando a hiperpolarização da neurona do parasita-alvo (nematoides e artrópodos) e bloqueando a transmissão de impulsos nervosos. A resistência a MBM pode estar associada a mutações em duas subunidades do canal de cloro ou à expressão aumentada de Gp-P, o que impediria o fármaco de alcançar concentrações suficientes para ativar o receptor de glutamato no parasita resistente.

A resistência múltipla a drogas (RMD) é uma resistência cruzada inespecífica a drogas hidrofóbicas com diferentes estruturas químicas e mecanismos de ação, as quais penetram nas células por difusão passiva e são eliminadas por mecanismos ativos, com gasto energético. As células que têm o fenótipo RMD expressam elevados níveis de Gp-P. Assim, a resistência deve-se à diminuição do acúmulo da droga no interior da célula, em virtude do aumento no efluxo dessa célula. O grau de sobreprodução de Gp-P está correlacionado com o grau de resistência. Em conclusão, a expressão exagerada de Gp-P e o aumento na capacidade de remover drogas do citosol celular caracterizam o fenótipo RMD e são as bases da resistência cruzada inespecífica, demonstrada amplamente em quimioterapia anticancerígena e investigada como possível mecanismo bioquímico relacionado ao fenômeno de resistência anti-helmíntica.

O desenvolvimento de resistência parece ser uma consequência inevitável do uso contínuo de antiparasitários e leva a implícitas mudanças genéticas que são herdadas de geração a geração. Considerando que não existe droga 100% eficaz contra 100% das espécies parasitárias durante 100% dos tratamentos; cada vez que um antiparasitário é usado, persistem, na população, indivíduos sobreviventes ao tratamento, possuidores da informação genética que dá a resistência a dado tipo de droga. A frequência de tratamentos aumenta a pressão de seleção, permitindo que os indivíduos

resistentes e suas progênies aumentem a população de parasitas, detectando-se quando a resistência alcança níveis elevados e o tratamento anti-helmíntico torna-se ineficaz. Existem relatos de casos de resistência a ivermectina, principalmente em nematoides de ovinos e caprinos e recentemente de bovinos. A resistência, em ovinos e caprinos, principalmente a *H. contortus* tem se estendido a outros gêneros, como *Teladorsagia circumcincta* e *Teladorsagia colubriformis*.

O uso intensivo de endectocidas, particularmente de ivermectina, resultou no aumento da pressão de seleção, com consequentes relatos dos primeiros casos de resistência em nematoides de bovinos. Ressalta-se que, em alguns casos, a moxidectina mantém a eficácia contra nematoides resistentes a ivermectina, tendo como base sua maior potência farmacológica. A diminuição da pressão de seleção reduz o número de tratamentos por ano, dentro de um sistema integrado de controle antiparasitário, o qual é necessário para conservar a eficácia terapêutica das drogas endectocidas nos diferentes sistemas de produção.

Apesar dos importantes avanços alcançados na caracterização molecular e genética populacional da resistência de parasitas, o estudo da ação de drogas anti-helmínticas apresenta ainda muitas dificuldades em propor soluções concretas, que visem interromper o desenvolvimento do fenômeno da resistência em condições práticas. Deve-se observar corretamente os distintos aspectos epidemiológicos e as medidas de manejo, uma vez que são também fatores relevantes na prevenção do aparecimento da resistência e na reversão da já existente. Conservar a susceptibilidade anti-helmíntica em algumas populações parasitárias é de fundamental importância, para isso, é essencial admitir algumas perdas na produção, por causa de parasitas, no intuito de manter a susceptibilidade. É necessário desestimular aquelas estratégias que recomendam a redução das populações de parasitas no hospedeiro e na *refugia*, pela aplicação sistemática de drogas (por exemplo: sistemas supressivos). Quando a resistência está instalada, não tem sentido continuar o tratamento utilizando a mesma droga, inclusive o mesmo grupo químico (salvo a inexistência de compostos alternativos), com uma frequência cada vez maior.

Em geral, a seleção para resistência ocorre com aqueles fármacos que atingem concentrações que matam os parasitas susceptíveis, mas permitem

a sobrevivência de parasitas com genes (heterozigotos ou homozigotos) para resistência. As subdoses de antiparasitários (abaixo dos níveis de eficácia), decorrentes do uso de preparações farmacêuticas de baixa qualidade, do cálculo inadequado de peso ou doses e de outros fatores, favorecem a seleção de parasitas resistentes (heterozigotos). O ideal seria a prevalência, dentro da população parasitária, de indivíduos homozigotos susceptíveis e heterozigotos, o que ajudaria a diluir os genes para resistência, retardando o desenvolvimento dela.

Em razão da grande dificuldade no desenvolvimento de novas moléculas, é prioritário otimizar o uso das drogas existentes. Aumentar a biodisponibilidade de droga ativa é uma estratégia farmacológica que ajuda na otimização do tratamento e no retardo do desenvolvimento da resistência. Toda ferramenta farmacológica que permite elevar a biodisponibilidade sistêmica do fármaco anti-helmíntico possibilita que maiores concentrações da droga, com uma duração suficiente, atinjam os sítios de localização parasitária e possam entrar em contato com os helmintos-alvo. Essa maior biodisponibilidade permitirá que menores quantidades de parasitas possuidores de genes para resistência dentro da população possam sobreviver ao tratamento. Isso é aplicável àqueles mecanismos de resistência que dependem da concentração de anti-helmíntico.

Como ferramentas farmacológicas podem ser citadas: interferências farmacológicas para diminuir o efluxo do fármaco do parasita (uso de moduladores da Gp-P), interferência no metabolismo, e eliminação e manejo da alimentação (tipo e quantidade da dieta, jejum pré e pós-tratamento, etc.). O comportamento farmacocinético das drogas pode ser modificado, diminuindo o consumo de alimento temporariamente em ovinos antes do tratamento anti-helmíntico ou fazendo jejum em ovinos e bovinos antes e depois do tratamento. Isso retarda o trânsito gastrintestinal e prolonga a duração da absorção gastrintestinal e os processos de eliminação biliar e reciclagem entero-hepática dos compostos anti-helmínticos (BZD e AVM), resultando em aumento da biodisponibilidade sistêmica deles.

A rotação anual ou combinação de compostos anti-helmínticos com diferentes mecanismos de ação e o uso de poucos tratamentos anuais, conforme seja possível, parecem ser as recomendações práticas mais

viáveis, na atualidade, para diminuir o desenvolvimento da resistência. Apesar das tentativas de introduzir um controle antiparasitário integrado, as medidas de controle continuam sendo baseadas, quase exclusivamente, no tratamento químico. Os tratamentos anti-helmínticos supressivos frequentes, as subdoses e a falta de utilização intercalada de drogas de distintas classes são causas primárias do aumento da pressão de seleção, pois favorecem o desenvolvimento e disseminação da resistência antiparasitária. A falta de integração entre medidas de manejo animal e tratamentos é um fator de alto risco no desenvolvimento da resistência.

A disponibilidade futura de novas moléculas com atividade anti-helmíntica está comprometida, por causa do crescente custo requerido para o descobrimento, pesquisa e desenvolvimento de compostos quimicamente diferentes. Além disso, o desenvolvimento dos fármacos endectocidas, por suas características de espectro e potência, tem dificultado o incremento pela indústria farmacêutica, em curto prazo, de alguma molécula "superior", que justifique o investimento no campo das drogas antiparasitárias. Porém, na última década, têm sido gerados estudos farmacológicos que envolvem novas moléculas com potente atividade antiparasitária: marcfortine e paraherquamide (antagonistas colinérgastrointestinalcos), ciclodepsipéptidos (agonistas gabaérgicos e antagonistas colinérgicos), neuropéptidos *(*FaRP*)* (efeitos mio-moduladores em nematoides, trematódeos e artrópodos) e recentemente a identificação dos derivados aminoacetonitrilo (AADs) (com efeito de paralisia espástica, atuando sobre uma subunidade do receptor colinérgico específico dos nematoides). Nesse contexto, as descobertas recentes sobre moléculas com mecanismos de ação diferentes e com atividade sobre nematódeos resistentes aos grupos químicos disponíveis são altamente promissoras. Isso inclui: a) o descobrimento do emodepside (fármaco da família dos ciclodepsipéptidos), que tem sido introduzido para uso em felinos (Bayer Animal Health), porém oferece um enorme potencial para ser desenvolvido para utilização no tratamento de nematoides resistentes a outros grupos químicos em ruminantes (HARDER et al., 2005; JESCHKE et al., 2005) e cujas características farmacológicas são resumidas na Figura 12; b) a recente identificação da atividade anti-helmíntica dos AADs (Novartis Animal Health Inc.) (KAMINSKY et al., 2008), como uma nova classe de

moléculas anti-helmínticas que oferece um potencial farmacológico promissor. A estrutura química e as características farmacológicas específicas dos AADs estão resumidas na Figura 13.

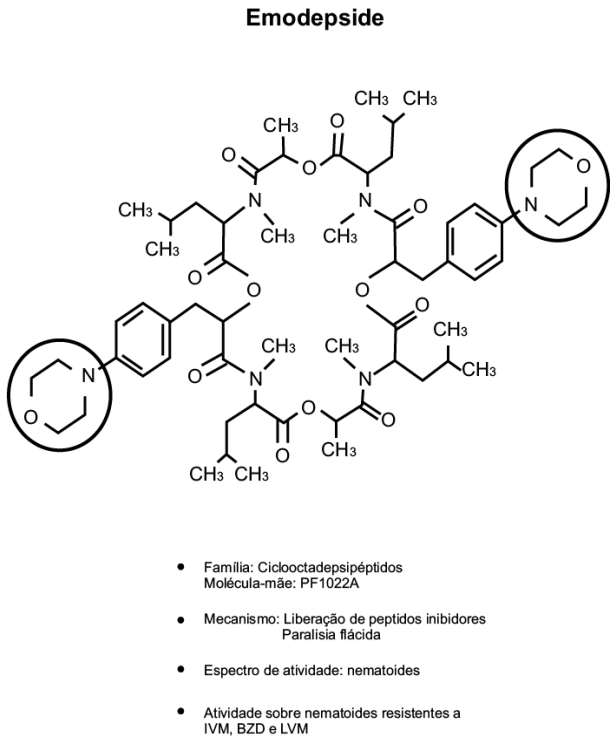

Figura 12. Propriedades farmacológicas da família dos ciclooctadepsipéptidos (emodepside).

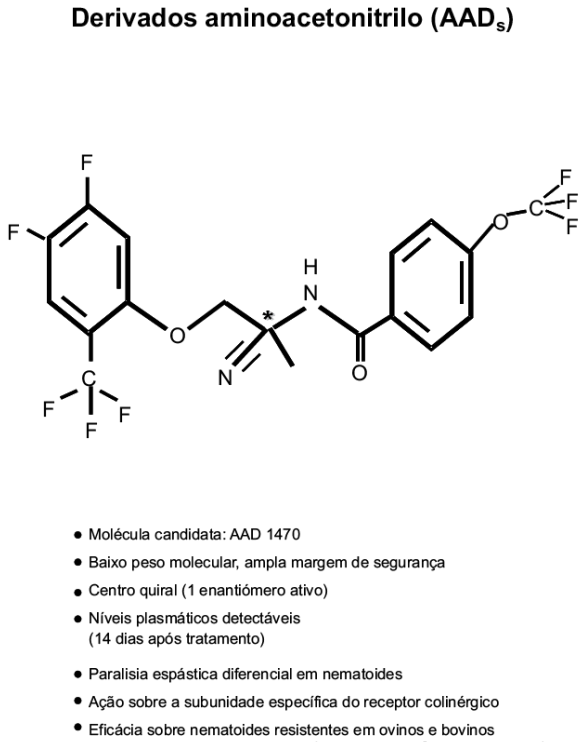

Figura 13. Propriedades farmacológicas da família dos aminoacetonitrilo (AADs).

Muito trabalho será necessário para que se ofereça comercialmente esses ou outros fármacos anti-helmínticos. Não resta dúvida de que é difícil contar com grupos químicos alternativos para o controle anti-helmíntico em espécies animais de produção. Porém, além da possibilidade futura de contar com novas moléculas com atividade anti-helmíntica, o uso racional de químicos no controle antiparasitário é indispensável para assegurar um desenvolvimento produtivo sustentável. É claro que o trabalho farmacoparasitológico conjunto será crucial para propor soluções, de modo que se retarde o desenvolvimento da resistência aos fármacos disponíveis.

REFERÊNCIAS

ALVAREZ, L.; IMPERIALE, F.; SÁNCHEZ, S.; LANUSSE, C. Uptake of albendazole and albendazole sulphoxide by *Haemonchus contortus* and *Fasciola hepatica* in sheep. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 94, p. 75-89, 2000.

ALVAREZ, L.; MOTTIER, L.; LANUSSE, C. Drug transfer into target helminth parasites. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 23, p. 97-104, 2007.

ALÍ, D.; HENNESSY, D. The effect of level of feed intake on the pharmacokinetic disposition and efficacy of ivermectin in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 19, p. 89-94, 1996.

ALVINERIE, M.; TARDIEU, D.; SUTRA, J. F.; BOJENSEN, G.; GALTIER, P. Metabolic profile of ivermectin in goats: an in vivo and in vitro evaluation. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF EUROPEAN ASSOCIATION FOR VETERINARY PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, 6., 1994, Edinburgh. **Proceedings**… Edinburgh: EAVPT, 1994. p. 262.

ALVINERIE, M.; SUTRA, J.; GALTIER, P.; MAGE, C. Pharmacokinetics of eprinomectin in plasma and milk following topical administration to lactating dairy cattle. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 67, p. 229-232, 1999a.

ALVINERIE, M.; LACOSTE, E.; SUTRA, J.; CHARTIER, C. Some pharmacokinetic parameters of eprinomectin in goats following pour-on administration. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, 23, p. 449-455, 1999b.

AFZAL, J.; STOUT, S.; CUNHA, A. da; MILLER, P.; Moxidectin: absorption, tissue distribution, excretion and biotransformation of Carbon-14-labeled moxidectin in sheep. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 42, p. 1767-1773, 1994.

ARENA, J.; LIU, K.; PARESS, P.; FRAZIER, E.; CULLY, D.; MROZIK, H.; SCHAEFFER, J. The mechanism of action of avermectin in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding and biological activity. **Journal of Parasitology**, Lawrence, v. 81, p. 286-294, 1995.

BALLENT, M.; LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; SALLOVITZ, J.; LANUSSE, C.Involvement of P-glycoprotein on ivermectin availability in sheep: itraconazole-mediated enhancement of gastrointestinal disposition. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 30, p. 242-248, 2007.

BOGAN, J.; MARRINER, S.; DELATOUR, P. Pharmacokinetics of levamisole in sheep. **Research in Veterinary Science**, Oxford, v. 32, p. 124-126, 1982.

BORGSTEEDE, F. The efficacy and persistent anthelmintic effect of ivermectin in sheep. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 50, 117-124, 1993.

CAMPBELL, W. Benzimidazoles: veterinary uses. **Parasitology Today**, Essex, v. 6, p. 130-133, 1990.

CHEN, W.; TERADA, M.; CHENG, J. Characterization of subtypes of gamma-aminobutyric acid receptors in an *Ascaris* muscle preparation by binding assays and binding of PF1022A, a new anthelmintic, on the receptors. **Parasitology Research**, Berlin, v. 82, p. 97-101, 1996.

CHIU, S.; TAUB, R.; SESTOKAS, E.; LU, A.; JACOB, T.. Comparative *in vivo* and *in vitro* metabolism of ivermectin in steers, sheep, swine, and rat. **Drug Metabolism Reviews**, Philadelphia, v. 18, p. 289-302, 1987.

CHIU, S.; LU, A. Metabolism and tissue residues, pp. 131-143. In: CAMPBELL, W. (Ed.). **Ivermectin and Abamectin**. New York: Springer-Verlag, 1989.

CHIU, S.; GREEN, M.; BAYLIS, F.; ELINE, D.; ROSEGAY, A.; MERIWETHER, H.; JACOB. T. Absorption, tissue distribution, and excretion of tritium-labelled ivermectin in cattle, sheep, and rat. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 38, p. 2072-2078, 1990a.

CHIU, S.; SESTOKAS, E.; TAUB, R.; GREEN, L.; BAYLIS, F.; JACOB, T.; LU, A. Metabolic disposition of ivermectin in swine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 38, p. 2079-2085, 1990b.

COURTNEY, C.; ROBERSON, E. Antinematodal drugs. In: ADAMS, H. R. (Ed.). **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 7thed. Ames, IA: Iowa State University Press, 1995. p. 885-1004.

CULLY, D.; VASSILATIS, D.; LIU, K.; PARESS, P.; VANDERPLOEG, L.; SCHAEFFER, J. Cloning of an avermectin-sensitive glutamated-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. **Nature**, London, v. 371, p. 707-711, 1994.

DELATOUR, P.; BENOIT, E.; GARNIER, F.; BESSE, S. Chirality of the sulphoxide metabolites of fenbendazole and albendazole in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 13, p. 361-366, 1990.

DUPUY, J.; LARRIEU, G.; SUTRA J.; EECKHOUTTE C.; ALVINERIE, M. Influence of verapamil on the efflux and metabolism of 14C moxidectin in cultured rat hepatocytes. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 24, 171-177 2001.

FELLOWES, R.; MAULE, A.; MARTIN, R.; GEARY, T.; THOMPSON, D.; KIMBER, M.; MARKS, N.; HALTON, D. Classical neurotransmitters in the ovijector of *Ascaris suum*: localization and modulation of muscle activity. **Parasitology**, London, v. 121, p. 325-336, 2000.

FISHER, M.; MROZIK, H. Chemistry. In: CAMPBELL,W. (Ed.). **Ivermectin and Abamectin**. New York: Springer, 1989. p. 1-23.

GEARY, T. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 21, p. 530-532, 2005.

GOUDIE, A.; EVANS, N.; GRATION, K.; BISHOP, B.; GIBSON, S.; HOLDOM, K.; KAYE, B.; WIICKS, S.; LEWIS, D.; WEATHERLEY, A.; BRUCE, C.; HERBERT, A.; SEYMOUR, D. Doramectin, a potent novel endectocide. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 49, p. 5-15, 1993.

HARDER, A.; HOLDEN-DYE, L.; WALKER, R.; WUNDERLICH, F. Mechanisms of action of emodepside. **Parasitology Research**, Berlin, v. 97, p. 1-10, 2005.

HENNESSY, D. Pharmacokinetic disposition of benzimidazole drugs in the ruminant gastrointestinal tract. **Parasitology Today**, Essex, v. 9, p. 329-333, 1993.

HENNESSY, D.; STEEL, J.; LACEY, E.; EAGLESON, G.; PRICHARD, R. The disposition of albendazole in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 12,

p. 421-429, 1989.

HENNESSY, D.; SANGSTER, N.; STEEL, J.; COLLINS, G. Comparative pharmacokinetic behaviour of albendazole in sheep and goats. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 23, p. 321-325, 1993.

HENNESSY, D.; PAGE, S.; GOTTSCHALL, D. The behaviour of doramectin in the gastrointestinal tract, its secretion in bile and pharmacokinetic disposition in the peripheral circulation after oral and intravenous administration to sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 23, p. 203-213, 2000.

IMPERIALE, F.; LIFSCHITZ, A.; SALLOVITZ, J.; VIRKEL, G.; LANUSSE, C. Comparative depletion of ivermectin and moxidectin milk residues in dairy sheep after oral and subcutaneous administration. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 71, p. 427-433, 2004b.

JESCHKE, R.; IINUMA, K.; HARDER, A.; SCHINDLER, M.; MURAKAMI, T. Influence of the cyclooctadepsipeptides PF1022A and PF1022E as natural products on the design of semi-synthetic anthelmintics such as emodepside. **Parasitology Research**, Berlin, v. 1, p. 11-6, 2005.

KAMINSKY, R.; DUCRAY, P.; JUNG, M.; CLOVER, R. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. **Nature**, London, v. 452, p. 176-180, 2008.

KWA, M.; OKOLI, M.; SCHULZ-KEY, H.; OKONGKWO, P.; ROOS, M. Use pf P-glycoprotein gene probes in investigate anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* and comparison with *Onchocerca volvulus*. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 28, p. 1235-490, 1998.

LACEY, E. Mode of action of benzimidazoles. **Parasitology Today**, Essex, v. 6, p. 112-115, 1990.

LAFFONT, C.; BOUSQUET-MELOU, A.; BRALET, D.; ALVINERIE, M.; FINK-GREMMELS, J.; TOUTAIN, P. A pharmacokinetic model to document the actual disposition of topical ivermectin in cattle. **Veterinary Research**, Paris, 34, p. 445-460, 2002.

LANUSSE, C.; RANJAN, S.; PRICHARD, R. Comparison of pharmacokinetic variables for two injectable formulation of netobimin administred to calves. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 51, p. 1459-1453, 1990.

LANUSSE, C. E.; GASCON, L. H.; RANJAN, S.; PRICHARD, R. K. Morantel tartrate release from a long-acting intraruminal device in cattle: pharmacokinetics and gastrointestinal distribution. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 15, p. 117-23, 1992a.

LANUSSE, C.; NARE, B.; GASCON, L.; PRICHARD, R. Metabolism of albendazole and albendazole sulphoxide by ruminal and intestinal fluids of sheep and cattle. **Xenobiotica**, London, v. 22, p. 419-426, 1992b.

LANUSSE, C. E.; PRICHARD, R. K. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 49, p. 123-58, 1993a.

LANUSSE, C.; PRICHARD, R. Clinical pharmacokinetics and metabolism of benzimidazole anthelmintics in ruminants. **Drug Metabolism Reviews**, Philadelphia, v. 25, p. 235-279, 1993b.

LANUSSE, C.; GASCON, L.; PRICHARD, R. Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 18, p. 196-203, 1995.

LANUSSE, C.; LIFSCHITZ, A.; SANCHEZ, S.; SUTRA, J.; GALTIER, P.; ALVINERIE, M. Comparative plasma disposition kinetics of ivermectin, moxidectin and doramectin in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, p. 91-99, 1997.

LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; PIS, A.; IMPERIALE, F.; ALVAREZ, L.; KUJANEK, R.; LANUSSE, C. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 86, p. 203-215, 1999a.

LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; IMPERIALE, F.; GALTIER, P.; LANUSSE, C.; ALVINERIE, M. Moxidectin in cattle: correlation between plasma and target tissues disposition kinetics. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 22, p. 266-273, 1999b.

LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; SUTRA, J.; GALTIER, P.; ALVINERIE, M.; LANUSSE, C. Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 87, p. 327-338, 2000.

LIFSCHITZ, A; VIRKEL, G.; SALLOVITZ, J.; IMPERIALE, F.; PIS, A.; LANUSSE, C. Loperamide-induced enhancement of moxidectin availability in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 25, p. 111-120, 2002.

LIFSCHITZ, A; VIRKEL, G.; BALLENT M.; PIS, A.; SALLOVITZ, J.; LANUSSE, C. Moxidectin and ivermectin metabolic stability in sheep ruminal and abomasal content. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 28, p. 411-418, 2005.

MARTIN, R. Modes of action of anthelmintic drugs. **The Veterinary Journal**, London, v. 154, v. 11-34, 1997.

MARTIN, J.; ROBERTSON, A.; WOLSTENHOLME, A. Mode of action of macrocyclic lactones. In: VERCRUYSSE, J.; REW, R. **Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy**. Wallingford: CAB International, 2002. p. 125-140.

McKELLAR, Q.; SCOTT, E. The benzimidazole anthelmintic agents- a review. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 13, 223-247, 1990.

MOLENTO, M.; LIFSCHITZ, A.; SALLOVITZ, J.; LANUSSE, C.; PRICHARD, R. Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxidectin in sheep. **Parasitology Research**, Berlin, v. 92, 121-127, 2004.

MONTESISSA, C.; MALVISI STRACCIARI, J.; FADINI, L.; BERETTA, C. Comparative microsomal oxidation of febantel and its metabolite fenbendazole in various animal species. **Xenobiotica**, London, v. 19, p. 97-100, 1989.

MOTTIER, L.; VIRKEL, G.; SOLANA, H.; ALVAREZ, L.; SALLES, J.; LANUSSE, C. Triclabendazole biotransformation and comparative diffusion of the parent drug an its oxidized metabolites into *Fasciola hepatica*. **Xenobiotica**, London, v. 34, p. 1043-1057, 2004.

PRICHARD, R.; ROULET, A. Moxidectin pharmacodynamics, and resistance mechanisms to macrocyclic lactones in lab and field strains of nematode parasites. INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE WORLD ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF

VETERINARY PARASITOLOGY, 20., 2005, Christchurch. **Proceedings**… Christchurch: WAAVP, 2005.

POULIOT, J.; L'HEREUX, F.; LIU, Z.; PRICHARD, R.; GEORGES, E. Reversal of P-glycoprotein-associated multidrug resistance by ivermectin. **Biochemical Pharmacology**, Oxford, v. 53, p. 17-25, 1997.

ROBERSON, E.; COURTNEY, C. Anticestodal and trematodal drugs. In: ADAMS, H. R. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 7thed. Ames: Iowa State University Press, 1995. p. 885-1004.

SÁNCHEZ, S.; ALVAREZ, L.; LANUSSE, C. Farmacodinamia y farmacocinética de closantel. **Veterinaria Argentina**, Buenos Aires, v. 11, p. 31-40, 1997a.

SÁNCHEZ, S.; ALVAREZ, L.; LANUSSE, C. Fasting induced changes on the pharmacokinetic behaviour of albendazole and its metabolites in cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 20, p. 38-47, 1997b.

SCOTT, E.; KINABO, L.; MCKELLAR, Q. Pharmacokinetics of ivermectin after oral or percutaneous administration to adult milking goats. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 13, p. 432-435, 1990.

SHOOP, W. L.; EGERTON, J. R.; EARY, C. H.; HAINES, H. W.; MICHAEL, B. F.; MROZIK, H.; ESKOLA, P.; FISHER, M. H.; SLAYTON, L.; OSTLIND, D. A.; SKELLY, B. J.; FULTON, R. K.; BARTH, D.; COSTA, S.; GREGORY, L. M.; CAMPBELL, W. C.; SEWARD, R. L.; TURNER, M. J. Eprinomectin: a novel avermectin for use as a topical endectocide for cattle. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 26, p. 1237-1242, 1996.

TAKIGUCHI, Y.; MISHIMA, H.; OKUDA, M.; TERAO, M.; AOKI, A.; FUKUDA, R. Milbemycins, a new family of macrolide antibiotics: fermentation, isolation and physico-chemical properties. **Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 33, p. 1120-1127, 1980.

TOUTAIN, P.; ALVINERIE, M.; GALTIER, P. Plasma and milk kinetic of therapeutic doses of ivermectin for dairy cows. In: SIMON, F.; LEES, P.; SEMJEN, G. **(**Ed.). **Veterinary Pharmacology and Therapy in food producing animals**. Budapest: University of Veterinary Science, 1990. p. 165-170.

VIRKEL, G.; LIFSCHITZ, A.; PIS, A.; LANUSSE, C. *In vitro* ruminal biotransformation of benzimidazole sulphoxide anthelmintics: enantioselective sulphoreduction in sheep and cattle. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 25, p. 15-23, 2002.

VIRKEL, G.; LIFSCHITZ, A.; SALLOVITZ, J.; PIS, A.; LANUSSE, C. Comparative hepatic and extrahepatic enantioselective sulfoxidation of albendazole and fenbendazole in sheep and cattle. **Drug Metababolism and Disposition**, Bethesda, v. 32, p. 536-544, 2004.

VIRKEL, G.; LIFSCHITZ, A.; SALLOVITZ, J.; PIS, A.; LANUSSE, C. Assessment of the main metabolism pathways for the flukicidal compound triclabendazole in sheep. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 29, p. 213-223, 2006.

XIAO, L.; SAEED, R.; HERD, R. Efficacy of albendazole and fenbendazole against *Giardia* infection in cattle. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 61, v. 165-170, 1996.

LITERATURA RECOMENDADA

CONDER, G.; JOHNSON, S.; NOWAKOWSKI, D.; BLAKE, T.; DUTTON, F.; NELSON, S.; THOMAS, E.; DAVIS, J.; THOMPSON, D. Anthelmintic profile of the cyclodepsipeptide PF1022A in vitro and in vivo models. **Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 48, p. 820-823 1995.

GEARY, T.; THOMPSON, D. 2003. Development of antiparasitic drugs in the 21st century. **Veterinary Parasitology**, Amsterdam, v. 115, p. 167-184.

GEARY, T.; MARKS, N.; MAULE, A.; BOWMAN, J.; ALEXANDER-BOWMAN, S.; DAY, T.; LARSEN, M.; DAVIS, J.; THOMPSON, D. Pharmacology of FMRFamide-related peptides in helminths. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 897, p. 212-227, 1999b.

HARDER, A. Chemotherapeutic approaches to nematodes: current knowledge and outlook. **Parasitology Research**, Berlin, v. 88, p. 272-277, 2000.

KWA, M.; VEENSTRA, J.; ROOS, M. Benzimidazole resistance in Haemonchus contortus is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in β-tubulin isotype 1. **Molecular and Biochemical Parasitology**, Amsterdam, v. 63, p. 299-303, 1994.

KWAN, L.; GYURIK, R.; FREEMAN, J.; CHIMES, N.; RITCH, G.; THEODORIDES, V. Influence of dosing regimens on the anthelmintic activity of albendazole in sheep. **Journal of Controlled Release**, Amsterdam, v. 8, p 31-38, 1988.

LIFSCHITZ, A.; VIRKEL, G.; MASTROMARINO, M.; LANUSSE, C. Enhanced plasma availability of the metabolites of albendazole in fasted adult sheep. **Veterinary Research Communications**, Amsterdam, v. 21, p. 201-211, 1997.

MOUSLEY, A.; MARKS, N.; MAULE, A. Neuropeptide signalling: a repository of targets for novel endectocides? **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 20, p. 482-487, 2004a.

MOUSLEY, A.; MARKS, N.; HALTON, D.; GEARY, T.; THOMPSON, D.; MAULE, A. Arthropod FMRFamide-related peptides modulate muscle activity in helminths. **International Journal for Parasitology**, Oxford, v. 34, p. 755-768, 2004b.

SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. von; HARDER, A.; SCHNIEDER, T.; KALBE, J., MENCKE, N. *In vivo* activities of the new anthelmintic depsipeptide PF 1022A. **Parasitology Research**, Berlin, v. 86, p. 194-199, 2000.

SANGSTER, N.; GILL, J. Pharmacology of anthelmintic resistance. **Parasitology Today**, Essex, v. 15, p. 141-146, 1999.

SASAKI, T.; TAKAGI, M.; YAGUCHI, T.; MIYADOH, S.; OKADA, T.; KOYAMA, M. A new anthelmintic cyclodepsipeptide, PF1022A. **Journal of Antibiotics**, Tokyo, v. 45, p. 692-697, 1992.

SHOOP, W.; EGERTON, J.; EARY, C.; SUHAYDA, D. Anthelmintic activity of paraherquamide in sheep. **Journal of Parasitology**, Lawrence, v. 76, p. 349-351, 1990.

WOLSTENHOLME, A.; FAIRWEATHER, I.; PRICHARD, R.; SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. von; SANGSTER, N. Drug resistance in veterinary parasites. **Trends in Parasitology**, Oxford, v. 20, p. 469-476, 2004.

ZINSER, E.; WOLF, M.; ALEXANDER-BOWMAN, S.; THOMAS, E.; DAVIS, J.; GROPPI, V.; THOMPSON, D.; GEARY, T. Anthelmintic paraherquamides are cholinergic antagonists in gastrointestinal nematodes and mammals. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 25, p. 241-250, 2002.